

كلية الصيدلة
السنة الثالثة
الفصل الثاني

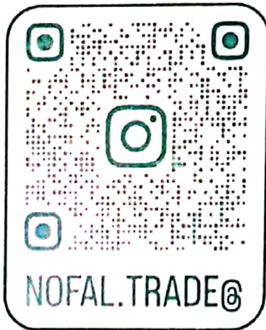


الكيمياء الصيدلية (1)

القسم النظري

مدرس المقرر:
د.يوسف الأحمد

مقرر كامل





عدد الصفحات (182)



ما هي الكيمياء الصيدلية

- *Stereochemistry*
- *SAR &QSAR*
- *Synthesis*
- *combinatorial chemistry*

- ***Organic chemistry***
- ***Medicinal chemistry***
- ***Computational chemistry***

- Physicochemical properties
- Identification
- Assay

- **Pharmacopoeia**
- **Analytical chemistry**
- **Physical chemistry**

- **indications**

- **Pharmacology**
- **Molecular biology**
- **Molecular pharmacology**
- **receptors**

3

ما هي الكيمياء الصيدلية ؟
البحث في المركبات الكيميائية الفعالة

- المجموعات الدوائية

- المركبات الصيدلانية العضوية
- التصنيف الكيميائي

- القسم اللاعضوي
- المركبات المعدنية

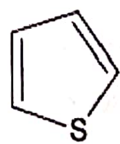
- مراجع مهمة:

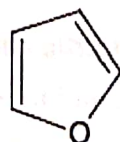
- wilson and gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry 12th 2011
- British pharmacopoeia
- USP
- An introduction to medicinal chemistry patrick 2009
- Synthesis of Essential Drugs 2006, *Vardanyan and V.J. Hruby*
- *UMD*
- *الكيمياء الصيدلية ١ منشورات جامعة دمشق ٢٠١١/٢٠١٢ د. الجندي ، د. حيدر*
- *الكيمياء الصيدلية ٢ منشورات جامعة دمشق ٢٠٠٨/٢٠٠٩ د. عادل نوفل*

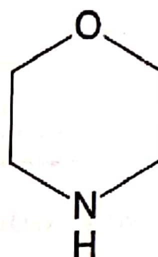
٤

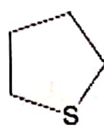
تذكرة ١

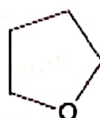
Heterocycles

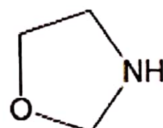

thiophene

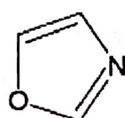

furan

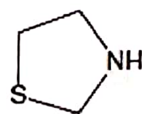

morpholine

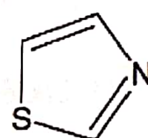

tetrahydrothiophene


tetrahydrofuran


1,3-oxazolidine

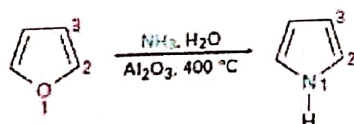

1,3-oxazole


1,3-thiazolidine


1,3-thiazole

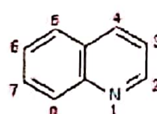
5

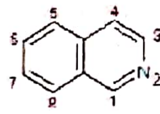
Heterocycles

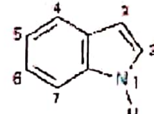


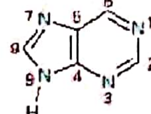
Furan

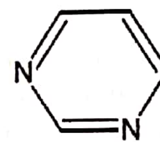
Pyrrole

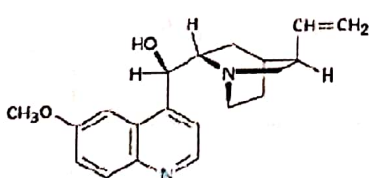

Quinoline

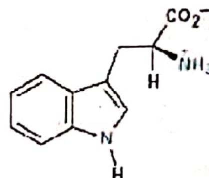

Isoquinoline

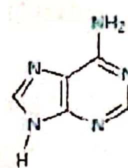

Indole


Purine


pyrimidine

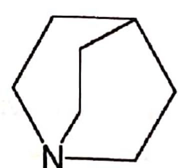

Quinine (antimalarial)

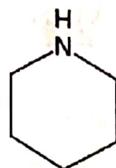

Tryptophan (amino acid)

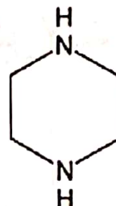

Adenine (DNA constituent)

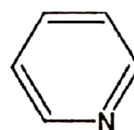
6

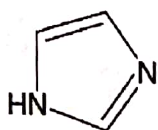
Heterocycles

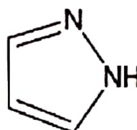

quinuclidine

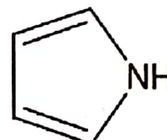

piperidine

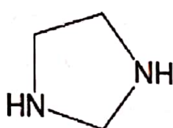

piperazine

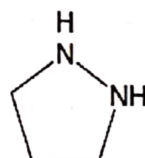

pyridine

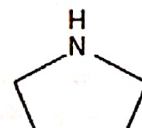

1*H*imidazole


1*H*pyrazole


1*H*pyrrole


imidazolidine


pyrazolidine


pyrrolidine 7

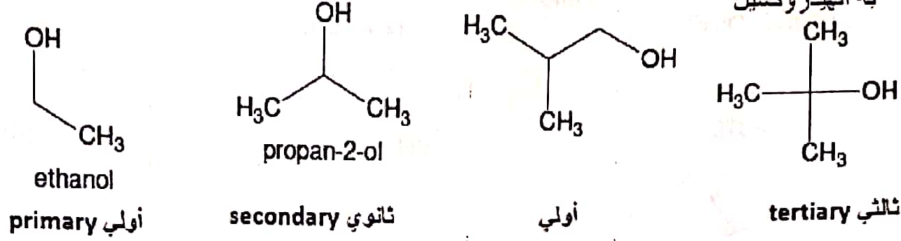
الكحولات والفينولات

- الكحولات: تنتج من استبدال هيدروجين أو أكثر من الفحوم الهيدروجينية الأليفاتية بجذر OH-.
  - الكحولات الأليفاتية:
    - الكحولات وحيدة الهيدروكسيل
    - المشتقات الهالوجينية للكحولات وحيدة الهيدروكسيل
    - الكحولات المضاعفة
    - الكحولات المعقدة
  - الكحولات التربينية
- الفينولات : تنتمي لمشتقات الفحوم الهيدروجينية الدورية وذلك باستبدال هيدروجين أو أكثر بجذر هيدروكسيل أو أكثر.
  - خواص الفينولات
  - أفراد هامة
  - الكشف والمقايسة

16

أولاً: الكحولات

- الكحولات الأليفاتية: (تقسم لوحيدة أو عديدة الهيدروكسيل)
- في الكحولات وحيدة الهيدروكسيل نميز بين الكحول الأولي والثانوي والثالثي حسب الكربون الذي يرتبط به الهيدروكسيل



primary أولي　secondary ثانوي　أولي　tertiary ثالثي

- تزداد في الكحولات وحيدة الهيدروكسيل درجة الانصهار والغليان بازدياد الوزن الجزيئي
- درجة غليان الكحول الثانوي والثالثي أقل من مثيله الأولي.
- درجة الغليان والانصهار للكحول أعلى من مقابه من الفحم الهيدروجيني بسبب بوجود الرابطة الهيدروجينية بين هيدروجين مجموعة هيدروكيل ضمن جزيئة كحول والزوج الالكتروني الحر للأوكسجين ضمن جزيئة كحول أخرى.

17

أولاً: الكحولات

١ الكحولات وحيدة الهيدروكسيل

- **العلاقة بين البنية الكيميائية والتأثير الفيزيولوجي:**
- إن استبدال ذرة الهيدروجين في الفحم الهيدروجيني بجذر هيدروكسيل يخفض من التأثير المخدر والسمية كما وينعدم التأثير المخدر عند استبدال اكثر من ذرة هيدروجين كما في الغليكول:
- الايتان > الايتانول>الغليكول
- يزداد التأثير الفيزيولوجي والسمي حتى C8 ثم يبدأ بالانخفاض.
- يزداد التأثير أيضاً كما يلي: الغليكول ثم الكحول الاولي فالثانوي فالثالثي.
- الكحول الأليلي (غير مشبع)أعلى سمية من البروبانول (مشبع)

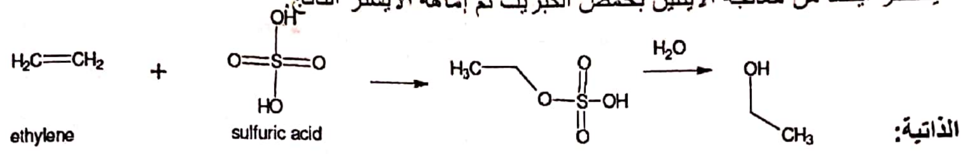


- **الميثانول: CH3OH**
- يمتزج مع الماء والايتر والايتانول
- تعود سميته إلى تأكسده في العضوية متحولاً للفورمول ثم لحمض النمل مما يسبب احمضاض الدم.
- يعطى المصاب لاكتات أو كربونات الصوديوم أو محلول غلوكوز لإبطال تأثير الفورمول على خميرة هيكسوكيناز.
- يسبب اذية في العصب البصري مسبباً العمى
- لايستعمل صيدلانياً ولا محلاً للأدوية بل له أهمية صناعية ويتخدم كمذيب في التحاليل الصيدلانية .(HPLC)

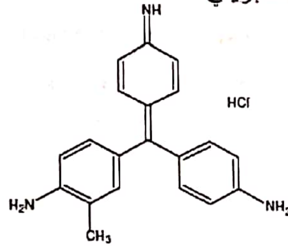
18

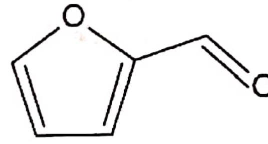
أولاً: الكحولات

- الايتانول: CH_3CH_2OH
- يمتزج مع الماء بكل النسب كما وينحل في الايتر والكلوروفورم.
- يعتبر مذيباً للعطور واحموض العضوية واليود والبروم.
- يحضر من اختمار السكاكر الكحولي (نشاء البطاطا أو الأرز أو الذرة...)
- يحضر أيضاً من معالجة الايتلين بحمض الكبريت ثم إماهة الايستر الناتج



- الذاتية:
- يؤكسد بثنائي كرومات البوتاسيوم $K_2Cr_2O_7$ بوجود حمض الكبريت الكثيف فيعطي ألدهيد الخل الذي يعطي مع محلول نتروبروسيات الصوديوم $Na_2[Fe(CN)_5NO]$ والبيريدين لوناً أزرق.
- كشف الميتانول ضمنه: تفاعل دينيجيس (كاشف كبريتات الزئبق) الذي يعطي **الفورفورال** والذي يلون **كاشف شيف** (بنفسجي). كاشف شيف: محلول الفوكسين المائي مع حمض الكبريتي





19

أولاً: الكحولات

- الذاتية (كشف الشوائب):
- الكحولات العالية : تفاعل كومارفسكي: مع الدهيد الصفصاف وحمض الكبريت فيعطي لون أحمر.
- الشوائب المرجعة: مع نترات الفضة النشادرية والاسيتون وفق تفاعل ليغال حيث تتحرر الفضة بالتسخين وتترسب على جدران الأنبوب معطية المرآة اللماعة.
- الشوائب الحمضية والقلوية بالمقايسة بوساطة حمض أو أساس ٠.٠١ نظامي (مشعر أخضر بروم كريزول)
- الأسس الطيارة : كاشف نسلر (يوديد البوتاسيوم والزئبق ضمن البوتاس)

20

أولاً: الكحولات

- الايتانول: CH_3CH_2OH
- الاستعمال:
- يتمتع بتأثير مخدر خفيف لكن مدة مرحلة النشوة طويلة ومرحلة السبات قصيرة جداً والتي تنتهي بالموت.
- قاتل للجراثيم بتركيز ٧٠ % حيث يرسب بروتوبلاسما الخلية الجرثومية.
- تطهير الجلد قبل الحقن.
- منبه في حالات الإغماء
- سواغ صيدلاني في كثير من الخلاصات و الأكاسير.
- تحديد التركيز في الدم:
- مبدأ استخدام خميرة الكحول نازعة الهيدروجين ADH.
- تلعب ADH دور وسيط بين الايتانول و تمامة NAD نيكوتين أميد أدينين دي نكليوتيد:

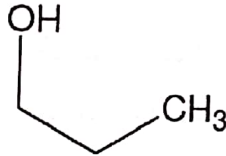
$$Et\text{-}OH + NAD \xrightarrow{ADH} CH_3CHO + NADH_2$$

- يتم لجم ألدهيد الخل بمعالجته مع سيمي كاربازيد بهدف جعل التفاعل كمي.
- يعاير NADH2 عند طول موجة ٣٤٠ نانومتر.

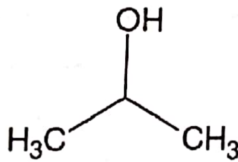
21

أولاً: الكحولات

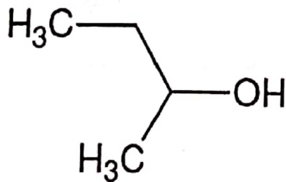
- البروبانول النظامي: $CH_3CH_2CH_2OH$
- يغلي في الدرجة ٩٧.
- يتمتع بتأثير مخدر يفوق الايتانول.
- قاتل للجراثيم ومطهر ويجب مزجه مع الماء.
- يعطي مع حمض الكبريت والفانيلين لون أحمر غامق بإضافة الماء



- البروبانول النظير $CH_3CHOHCH_3$
- يغلي بالدرجة ٨١.
- يتمتع بتأثير مخدر ومطهر يفوق الشكل النظامي.
- يحضر بإرجاع الأسيتون
- يتأكسد بفوق كرومات البوتاسيوم معطياً الأسيتون والذي يكشف بتفاعل ليغال.



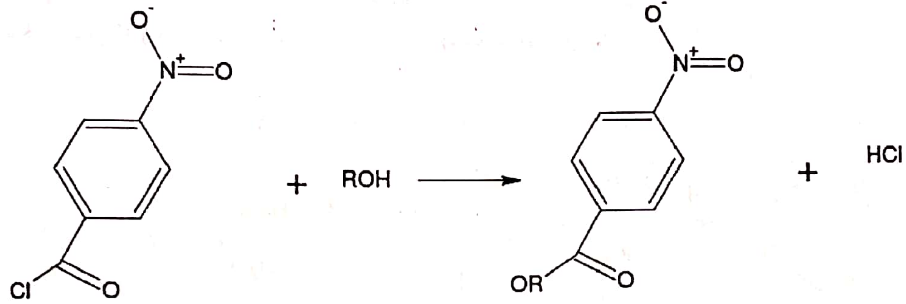
- الكحول الايميلي الثالثي
- يغلي بالدرجة ١٠١.
- يتمتع بتأثير منوم.
- لم يعد يستخدم بسبب تأثيره المخرش ورائحته الكريهة



22

كواشف الكحولات وحيدة الهيدروكسيل

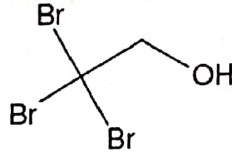
- تعطي مع بارانترو بنزويل كلوريد مركبات بلورية ذات درجات انصهار وصفية
- تتأكسد بمحلول برمنغنات المشبع بوسط من حمض الكبريت وتعطي الكحولات الأولية للألدهيدات بينما تعطي الثانوية للكيتونات.



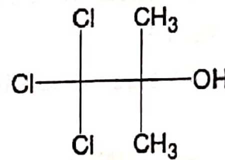
23

أولاً: الكحولات

٢ - المشتقات الهالوجينية للكحولات وحيدة الهيدروكسيل



- **الايتانول ثلاثي البروم (أفيرتين)**
- استعمل أساساً في التخدير
- غير ثابت مما سبب توقف استخدامه
- إن استبدال الهيدروجين في الكحول بالبروم أو الكلور يزيد من التأثير المخدر
- إن استبدال الهيدروجين في الكحول بالفلور أو اليود لا يغير من التأثير



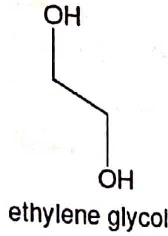
- **تري كلور البوتانول (كلوريتون)**
- كحول ثالثي
- يحضر بمعالجة الأسيتون مع الكلوروفورم
- مهدئ ومنوم
- مطهر أقوى من الفينول
- مادة حافظة في القطورات الأنفية والعينية ومحاليل الفيتامينات والهرمونات.

24

أولاً: الكحولات

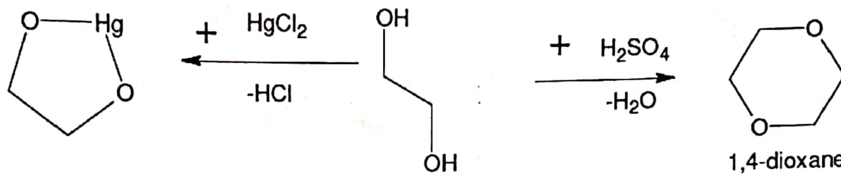
٣ الكحولات المضاعفة

الكحولات المضاعفة: تحتوي جذري هيدروكسيل متجاورين وتسمى غليكولات وتتميز بدرجات غليان اعلى و أقل انحلالاً بالماء من الكحول وحيد الهيدروكسيل



ethylene glycol

- **الايتلين غليكول:**
- سائل يغلي بالدرجة ١٩٨°.
- يعطي بالتسخين مع حمض الكبريت دي أوكسان (محل هام) أما مع كلوريد الزئبق فيعطي راسب بلوري أبيض.
- لا يعطى داخلياً بسبب أكسدته وتحوله لحمض الحماض
- تستخدم ايستراته وحيدة الحمض كعوامل استحلابية (شمعات الايتلين غليكول مثلاً)

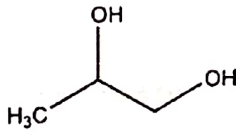


25

أولاً: الكحولات

٣ الكحولات المضاعفة

- **البروبلين غليكول:**



•Propylene glycol has become widely used as **a solvent, extractant, and preservative in a variety of parenteral and nonparenteral** pharmaceutical formulations.

• It is a **better general solvent than glycerin** and dissolves a wide variety of materials, such as corticosteroids, phenols, sulfa drugs, barbiturates, vitamins (A and D), most alkaloids, and many local anesthetics.

As an **antiseptic it is similar to ethanol**, and **against molds** it is similar to glycerin and only slightly less effective than ethanol.

Propylene glycol is commonly used as a **plasticizer** in aqueous film-coating formulations.

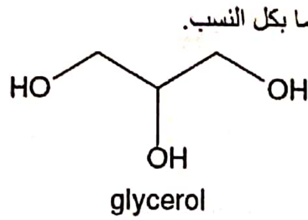
<u>in cosmetics and in the food industry</u> : **carrier for emulsifiers and as a vehicle for flavors in preference to ethanol,** since its lack of volatility provides a more uniform flavor.

26

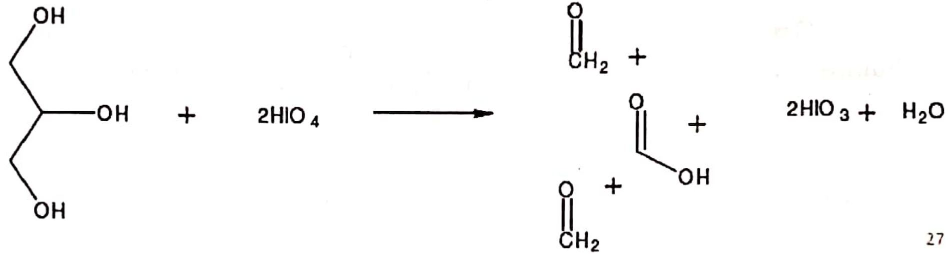
أولاً: الكحولات

٣ الكحولات المضاعفة

- **الغليسرين:**
- سائل شرابي القوام يغلي بالدرجة ٢٩٠° يمتزج بالماء والكحول وبمزيجيهما بكل النسب.
- يشكل الحجر الأساس في الغليسريدات.
- يستخدم كمسهل على شكل تحاميل شرجية.
- سواغ في شرابات السعال (محل ومحلي ومادة حافظة).
- سواغ في الكريمات: يمتص الرطوبة ويعطي الجلد ملمساً ناعماً.
- سواغ في الطلاءات (أشكال صيدلانية) وفي القطرات الأذنية.



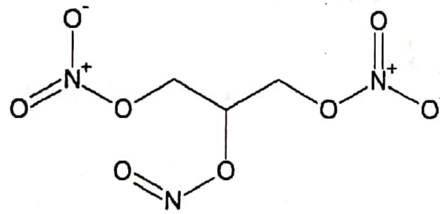
- **مقايسة الغليسرين:**
- الأكسدة بحمض فوق يودات HIO_4 المعياري.
- تعالج الزيادة بيوديد البوتاسيوم بوجود بيكربونات الصوديوم حيث يتحرر اليود I_2.
- يقايس اليود بمحلول عياري من ثيوسلفات الصوديوم.



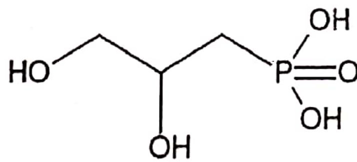
27

أولاً: الكحولات

٣ الكحولات المضاعفة



- **نتروغليسرين:**
- ايستر غليسريني لحمض النتريك.
- مزيج النتروغليسرين مع الرمل الناعم يعطي الديناميت.
- موسع شديد للأوعية الدموية وخافض للضغط الدموي.



- **غليسيروفوسفات:**
- استعملت في الماضي كمقويات على شكل غليسروفوسفات معادن.
- اكتشاف الليسيتين فيما بعد قلل من هذا الاستخدام ولذلك تعطى المعادن بشكل أملاح منحلة.

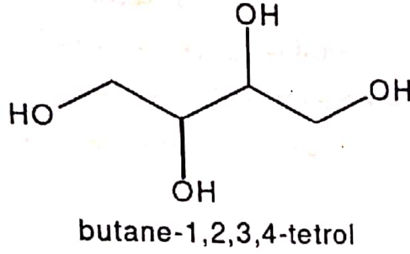
28



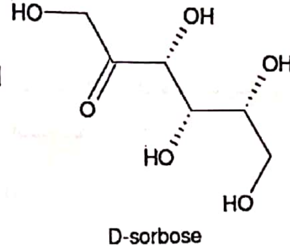
أولاً: الكحولات

٤ الكحولات المعقدة

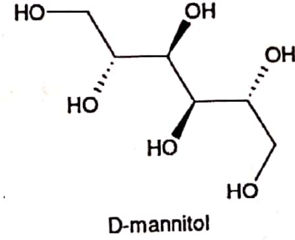
الايريتريتول: كحول رباعي: يملك مركزي عدم تناظر وقد استخدم كموسع وعائي على شكل تترانترو الايريترول.
سوربيتول ومانيتول: كحولات سداسية ، سواغات صيدلانية كما ان **المانيتول مدر.**



butane-1,2,3,4-tetrol

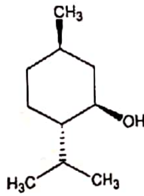


D-sorbose



D-mannitol

29

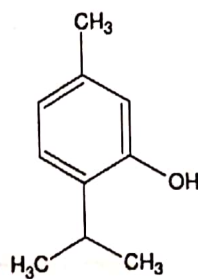


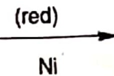
أولاً: الكحولات

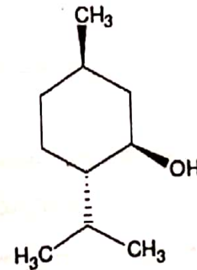
٤ الكحولات التربينية

- المنتول **Menthol:**
- كحول ثانوي يحتوي ثلاثة مراكز عدم تناظر (ثمانية متصاوغات فراقية).
- الشكل الموجود في الطبيعة هو المانتول الميسر ويوجد في عطر النعنع بنسبة ٤٠-٥٠% اما في النعنع الياباني فتصل نسبة المانتول الميسر حتى ٨٥%.
- المانتول الصناعي يوجد بشكل مرازم وينصهر بالدرجة ٣٣° أما المانتول الميسر فينصهر بالدرجة ٤٣°.
- قليل الانحلال بالماء وينحل جيداً في الكحول والايتر .
- **يستحصل عليه بإرجاع الثيمول بوجود النيكل كوسيط حيث ينتج المنتول المرازم.**
- له تأثير مطهر خفيف ومنعش
- يدخل في شرابات الزكام وفي صناعة المراهم والمعاجين.

ثيمول







منتول

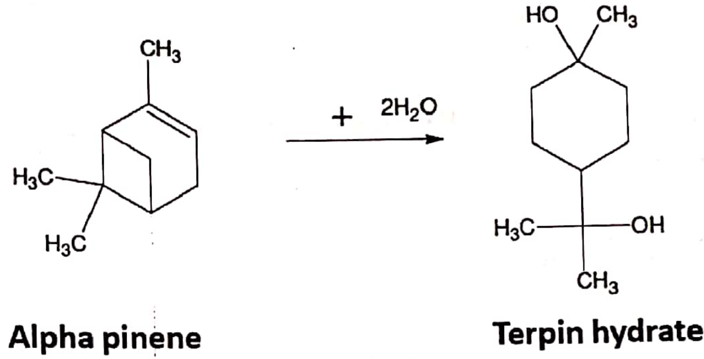
30

أولاً: الكحولات



٤ الكحولات التربينية

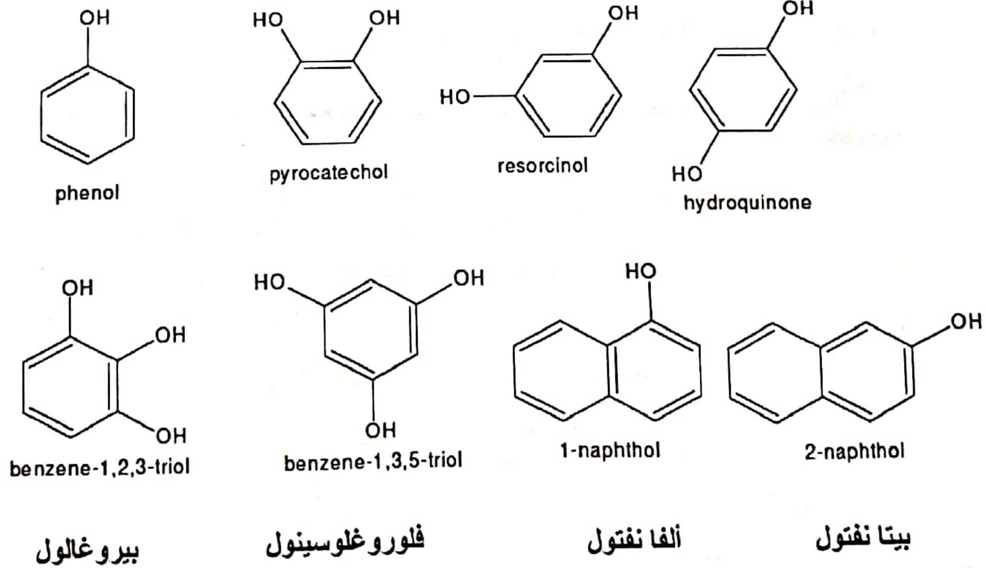
- هيدرات التربين:
- كحول تربيني ثنائي الهيدروكسيل يوجد في بعض الزيوت الطيارة.
- يحضر اعتباراً من ألفا بينين بالإماهة بوجود الحموض المعدنية.
- تستعمل كمقشع ومعدل للمفرزات القصبية.



31

ثانياً: الفينولات

•الفينولات : تنتمي لمشتقات الفحوم الهيدروجينية الدورية وذلك باستبدال هيدروجين أو أكثر بجذر هيدروكسيل أو أكثر.
•تتألف من مركبات ذات نوى عطرية واحدة أو أكثر.

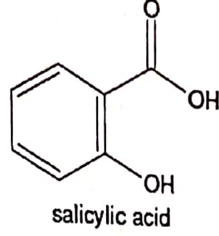


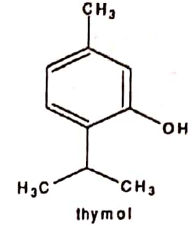
بيروغالول فلوروغلوسينول ألفا نفتول بيتا نفتول

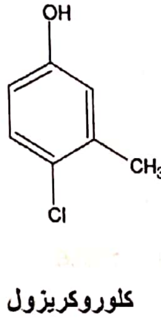
32

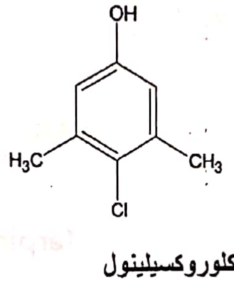
ثانياً: الفينولات

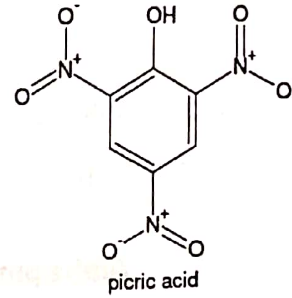
- يمكن أن تحتوي جذر ألكيل إضافة للهيدروكسيل كما في الكريزولات وحمض الصفصاف والثيمول
- يمكن تواجد جذور NO2 كما في حمض المر picric acid











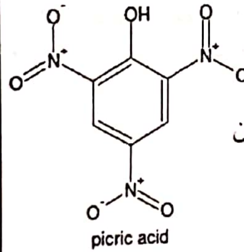
كلوروكريزول

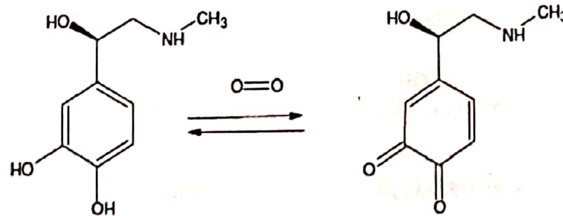
كلوروكسيلينول

33

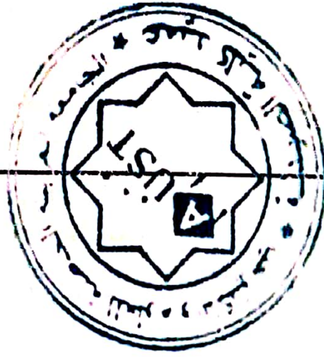
ثانياً: الفينولات

- **الخواص العامة:**
- ذات تفاعل حمضي.
- تزداد الحموضة بوجود جذر سحب للإلكترونات كما في picric acid **حمض المر** الذي يملك ثابتة تشرد مرتفعة قريبة من الحموض المعدنية.
- تقل الانحلالية بالماء بزيادة عدد جذور الهيدروكسيل (الفلوروغلوسين أقل انحلالاً من الريزورسين.
- تعطي المحاليل الممدة ألواناً وصفية مع كلوريد الحديد (بنفسجي وأزرق مخضر وبنفسجي غامق...)
- تتأكسد الفينولات إلى مركبات كينونية بسهولة بوجود اوكسجين الهواء و غن وجود مجموعات محبة للإلكترونات كالكلور والنترو يزيد من مقاومة الأكسدة.
- مثال: الأدرينالين سهل الأكسدة (محموعة كاتيكول) ولذلك يضاف مركبات هيدروسولفيت أو حمض الليمون لحفظه.





34



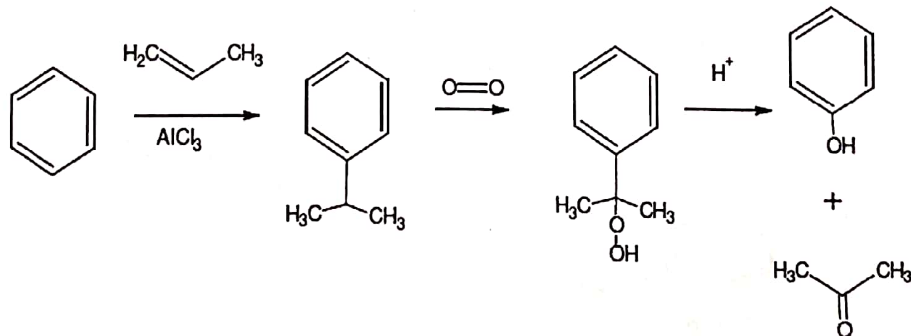
ثانياً: الفينولات

- **الخواص العامة:**
- ذات فعالية مضادة للجراثيم غير نوعية.
- **معادل الفينول phenol coeffecient**: نسبة تمديد المادة القاتلة للجراثيم المدروسة إلى نسبة تمديد الفينول اللازمة لقتل سلالة من المكورات العنقودية ضمن شروط حرارة وزمن محددين وهذا المعادل يشير إلى القدرة المضادة للعفونة او التأثير المثبت او القاتل للجراثيم خلال مدة زمنية مقارنة مع الفينول.
- **:SAR**
- يزداد التأثير القاتل عند استبدال ذرة هيدروجين بهالوجين أما وجود أكثر من هالوجين فيقلل الانحلالية ويزيد السمية.
- إدخال NO2 يزيد الفعالية بشكل معتدل.
- إدخال كربوكسيل لا يزيد من الفعالية.
- يزداد التأثير بإدخال جذر ألكيل وذلك حسب طول الجذر الألكيلي.

35

ثانياً: الفينولات

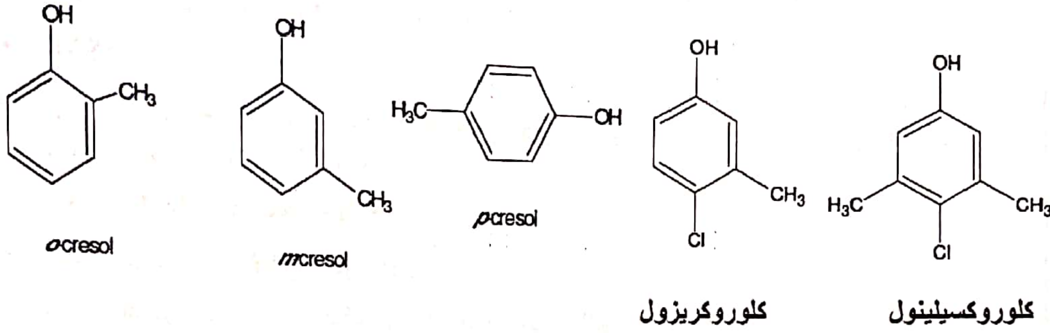
- **الفينول: يصادف في الزعتر البري**
- بلورات تنصهر بالدرجة ٤٢ ْ.
- تنحل بالماء الحار بكل نسبة أما في البارد فبنسبة ضعيفة.
- يحضر من البنزن بطريقة hauck. التي تعطي الاسيتون والفينول



36

ثانياً: الفينولات

- **الكريزولات:**
- مشتق ميتيلي للفينول.
- يحتوي الكريزول الطبي على الشكل ميتا بنسبة ٥٠ %.
- الشكل ميتا سائل أما الشكلان أورتو وبارا بلورات عديمة اللون أو بنية مصفرة.
- ينحل ١ مل من الكريزول الخام ضمن ٥٠ مل ماء ويكون شديد الانحلال بالكحول.
- كريزول + حمض الأزوت يؤدي لتبخر الشكل أورتو وبارا وترسب الشكل ميتا على شكل مشتق ثلاثي النترو والذي يفصل ويقايس وزنياً.
- يبلغ معادل الفينول بالنسبة للكريزول ٢.٥ ويعتبر مضاد تعفن.
- المشتقات الهالوجينية أقل تخريشاً و أعلى تأثيراً. (الكلوروكريزول والكلوروكسيلينول).

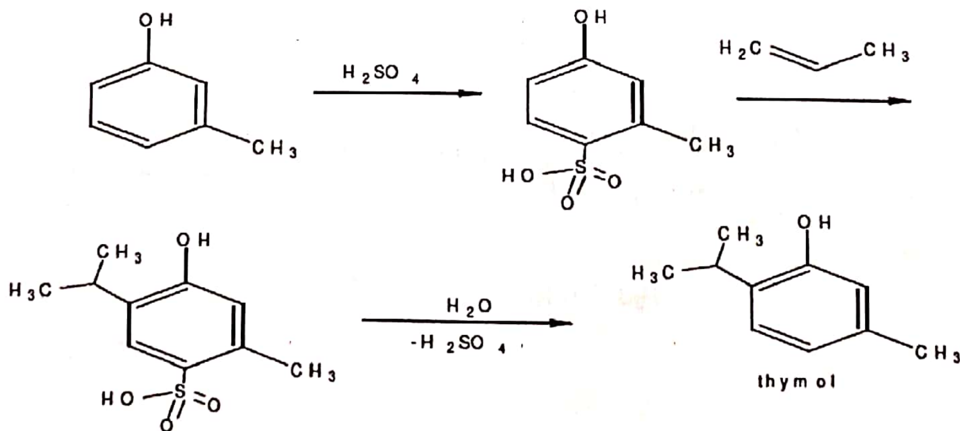


كلوروكريزول كلوروكسيلينول

37

ثانياً: الفينولات

- **الثيمول: يصادف في الزعتر البري**
- بلورات ذات رائحة خاصة تنصهر بالدرجة ٥١°.
- أعلى تأثيراً من الفينول بـ ٣٠ مرة و أقل سمية بأربع مرات.
- مضاد عفونة معوية وطارد ديدان.
- معاجين الأسنان ومحاليل الفم المطهرة.
- يحضر اعتباراً من ميتا كريزول



38

ثانياً: الفينولات

- **المقايسة:**
- تتفاعل مع كاشف ميلون (محلول الزئبق في حمض النتريك) وتعطي لوناً أصفر أو أحمر (ذاتية).
- تعطي مع الالدهيدات في وسط حمضي كثيف تفاعلات لونية وصفية.
- تعطي مع املاح دي ازونيوم ملونات الأزو والتي **تقايس لونياً.**
- **مقايسة الفينول حسب دستور الأدوية:**

يتم معايرة الفينولات بمعايرات تحرير اليود Iodine displacement titrations من اليوديد باستخدام عامل مؤكسد قوي ثم يعاير اليود المتحرر بثيوسلفات الصوديوم.

مقايسة الفينول السائل:
يتولد البروم الحر من تفاعل بروميد البوتاسيوم مع حجم محدد من محلول عياري من برومات البوتاسيوم.

$$BrO_3^- + 5Br^- + 6H^+ \longrightarrow 3Br_2$$

يتحرر البروم و يتفاعل مع الفينول بنسبة ١ مول فينول إلى ٣ مول بروم.

$$3Br2 + Ph \longrightarrow 3HBr +$$

يتفاعل البروم الحر المتبقي عن التفاعل مع اليوديد مما يولد اليود الحر الذي يعاير بثيو سلفات الصوديوم و الذي يعبر عن زيادة البروم الحر.



$$Br_2 + 2I^- \longrightarrow 2Br^- + I_2$$

39

ثانياً: الفينولات

- **المقايسة:**
- **مقايسة الفينول حسب دستور الأدوية:**

ASSAY

Dissolve 2.000 g in *water R and dilute to 1000.0 ml with the same solvent. Transfer 25.0 ml of the solution to a ground-glass-stoppered flask and add 50.0 ml of 0.0167 M bromide-bromate and 5 ml of hydrochloric acid R, close the flask, allow to stand with occasional swirling for 30 min and then allow to stand for a further 15 min. Add 5 ml of a 200 g/l solution of potassium iodide R, shake and titrate with 0.1 M sodium thiosulphate until a faint yellow colour remains. Add 0.5 ml of starch solution R and 10 ml of chloroform R and continue the titration with vigorous shaking. Carry out a blank titration.*

C_6H_6O 94.1

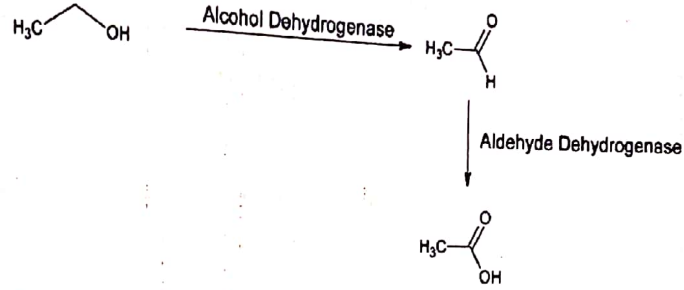
1 ml of *0.0167 M bromide-bromate is equivalent to 1.569 mg of C_6H_6O*

40



تنويه:

يستقلب الكحول بالأكسدة وفق المخطط التالي



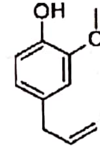
يقوم مركب disulfiram بتثبيط خميرة ألدهيد دي هيدروجيناز مما يسبب تراكم الأسيت ألدهيد والذي يؤدي لحدوث الغثيان والإقياء مما يساعد على علاج الإدمان على الكحول.

إن تأثير الكحول القاتل بنسبة ٧٠% غير مدعوم بدراسات حيث لا يوجد فرق جوهري في قتل الجراثيم بين تركيز ٧٠ و ٩٥% كما ويعود التأثير لتخريب البروتينات. ومن الجدير ذكره بأن الكحول لا يؤثر على الأبواغ.

كلوروكسيلينول: يستخدم بتركيز ٢% كشامبو وكذلك لعلاج سعفات القدم tinea.

:Eugenol

يستخدم لتلطيف ألم الأسنان وفي الغسولات الفموية كما ويملك معادلاً فينولياً يساوي ١٤.



ريزورسينول: معامل الفينول ٠.٤ إلا أنه يستخدم ضمن المراهم بتراكيز ٢٠% لعلاج السعفات و الاكزيما والصدف كونه حال للتقرنات مما يسمح لمضادات الفطور بالاختراق.

مضادات الانتان

تتضمن مضادات الانتان:

١- المطهرات والمعقمات

- الكحولات والالدهيدات
- الفينولات ومشتقاتها
- العوامل المؤكسدة
- المشتقات الهالوجينية
- العوامل الفعالة على السطح الموجبة
- الأصبغة
- المشتقات الزئبقية



٢- المواد الحافظة

٣- مضادات الفطور

٤- المضادات الجرثومية الصنعية:

- الكينولونات
- النتروفونات
- ميتينامين وأملاحه
- مضادات السل

٥- المضادات الحيوية المضادة للسل

٦- مضادات الاوالي

٧- مضادات الديدان

٨- مضادات الجرب والقمل

٩- السلفوناميدات المضادة للجراثيم ومثبطات Dihydrofolate redductase

١٠- السلفونات

١١- مضادات الملاريا

١٢- المضادات الحيوية (تدرس في الكيمياء الصيدلانية ٢)

١٣- مضادات الفيروسات (تدرس في الكيمياء الصيدلانية ٢)

مفهوم المطهرات والمعقمات والتمييز بينهما (هام):

يطلق على العامل المضاد للخمج المستخدم موضعياً مصطلح *germicide* ويتضمن هذا المصطلح بشكل رئيسي مجموعتين بناءً على تطبيق المادة المضادة للخمج على نسيج حي(مطهرات *antiseptic*) أو لا (معقمات *disinfectant*).

يمكن للمطهر أن يكون قاتلاً أو موقفاً للنمو الجرثومي.

المطهر المثالي:

- منخفض السمية ويمكن تطبيقه مباشرة على الجلد
- ذو تأثير سريع ومديد ضد المتعضيات الدقيقة
- ذو توتر سطحي منخفض بحيث ينتشر بسهولة عبر الجروح
- لا تتأثر فعاليته بوجود السوائل الحيوية بما فيها القيح
- غير مخرش للنسج ولا يسبب الحساسية
- لا يملك سمية جهازية ولا سيما عند التطبيق على الأغشية المخاطية
- لا يتداخل مع شفاء الجروح

لا يوجد مطهر يتمتع بكل الخواص السابقة ولذلك فهناك طرق تم تأسيسها من قبل اختصاصيين طبيين لتقييم هذا الأثر الأخير ومن المهم التنبه لوجود مقاومة جرثومية أو ردة فعل تحسسية تجاه العامل الموضعي المستخدم مما يحد من استعماله.

يمنع المعقم نقل العامل الممرض عن طريق قتله وذلك عند التطبيق على سطوح غير حية.

المعقم المثالي:

- ذو تأثير سريع ضد كافة المتعضيات الدقيقة الممرضة والأبواغ
- يستطيع النفاذ ضمن المادة العضوية
- لا يتنافر مع المواد العضوية كالصوابين
- لا تتعطل فعاليته بالنسج الحية
- غير آكال noncorrosive
- ذو رائحة مقبولة

يعتبر غسل اليدين الطريقة الأهم لمنع انتقال العوامل الخمجية من شخص لآخر أو من منطقة عالية الحمل الجرثومي كالفم والأنف والامعاء إلى موقع محتمل لحدوث الخمج.

تقييم فعالية معقم sterilant:

يعتبر ذلك مهمة معقدة تتطلب وضع معايير وبارامترات تتعلق بكل عامل على حدة (التركيز ومكان التطبيق ودرجة الحموضة ومكان التطبيق و،،،).

The Environmental Protection Agency (EPA) regulates disinfectants and sterilants.

The FDA regulates antiseptics.

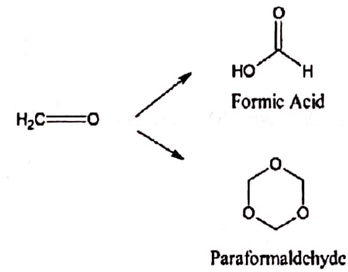
و اخيراً يجب التنبه لإمكانية تلوث المطهرات والمعقمات بحد ذاتها بجراثيم مقاومة و أبواغ مثل الزوائف Pseudomonas aeruginosa أو انواع Serratia marcescens. كما ان هناك ضرورة لاتباع تعليمات استخدام المطهر نظراً لتداخله مع شفاء الجرح.



ثانياً الألدهيدات:

١- الفورم ألدهيد أو الفورمالين: HCHO

يخضع للأكسدة وفق المخطط



يوجد بتركيز ٣٧% كما ويضاف قليل من الميتانول لتاخير التبلمر إلى البارافورم ألدهيد.

تعود ألية تأثيره إلى تفاعل ألكلة للزمر المحبة للنواة كالهيدروكسيل والأمين والمركابتو الموجودة في البروتين والحموض النووية.

يعتبر مخرشاً للجلد والأغشية المخاطية.

الذاتية:

يكشف بتفاعل مرآة الفضة حيث يرجع شوارد الفضة إلى الفضة التي تترسب على جدران أنبوب التجربة.

Mix 0.5 ml with 2 ml of water R and 2 ml of silver nitrate solution R2 in a test-tube. Add dilute ammonia R2 until slightly alkaline. Heat on a water-bath. A grey precipitate or a silver mirror is formed.

المقايسة:

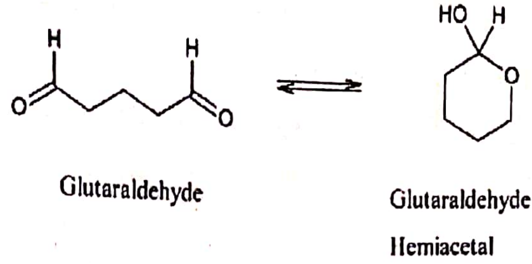
بمقياس الأكسدة والإرجاع حيث يضاف فائض من اليود لأكسدة الفورمالين ثم يعاير الفائض بمحلول ثيوسلفات الصوديوم.

٢- غلوتار ألدهيد:

يستخد لتعقيم الادوات التي لا تعقم بالصاد الموصد.

يكون فعالاً بتركيز ٢% ضمن محلول موقي ذو حموضة ٨ حيث يحافظ على ٨٠% من فعاليته لأكثر من شهر.

يكون المحلول غير الموقى حمضياً بسبب تشكل هيمي أسيتال ويعتبر المحلول الحمضي ثابتاً إلا أنه غير فعال تجاه الأبواغ



ثالثاً: العوامل المؤكسدة:

الماء الأوكسجيني: **Hydrogen peroxide**

يعتبر الماء الأوكسجيني مطهر موضعي حيث يحرر الاوكسجين بملامسة الجروح بفعل خميرة الكاتلاز. كما و يستخدم لفك الأربطة.

يتم تحديد ذاتيته عبر إزالته للون البرمنغنات أو تفاعله مع ثاني كرومات البوتاسيوم في وسط حمضي وبوجود الإيتر مما يؤدي لتشكل حامس أوكسيد الكروم الذي يلون طبقة الايتر باللون الأزرق.

Identification:

To 2 ml add 0.2 ml of dilute sulphuric acid R)and 0.2 ml of 0.02 M potassium permanganate. The solution becomes colourless or slightly pink within 2 min

To 0.5 ml add 1 ml of dilute sulphuric acid R, 2 ml of ether R and 0.1 ml of potassium dichromate solution R (5%)and shake. The ether layer is blue

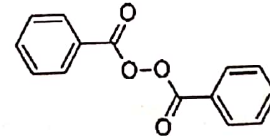
$4H_2O_2 + Cr_2O_7^{2-} + 2H^+$  $2CrO(O_2)_2 + 5H_2O$

$2CrO(O_2)_2$ /ether blue

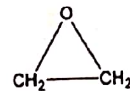
تتم مقايسة الماء الأوكسجيني وفق مقياس البرمنغنات permanganatometry في وسط حمضي.

كارباميد بيرواوكسيد: معقد ثابت من اليوريا والماء الاوكسجيني يستخدم كمطهر في التقرحات الفموية

بيروكسيد البنزويل المائي: يستخدم بتراكيز ٥ أو ١٠% كمقشر في حالات العد الشائع acne.



الايتلين أوكسيد:



يستخدم لتعقيم بعض المستحضرات الصيدلانية والأدوات حيث لا يمكن استخدام الحرارة.

يوجد بتركيز ١٠% ضمن غاز CO2 منعاً لحدوث انفجارات.

يعتبر عامل مؤلكل قوي حيث تنفتح الحلقة بتفاعل محب للنواة كما انه غير نوعي ولذلك فهو سام للإنسان ويجب ارتداء كمامات خاصة عند التعامل معه.

رابعاً: المشتقات اليودية

يعتبر قاتل جراثيم وفطور

يؤثر اليود بواسطة يوددة النوى العطرية ضمن البروتينات كالتيروزين والفينيل ألانين.

يستخدم بشكل معقدات من أجل منع تطايره وزيادة ثبات المحاليل.

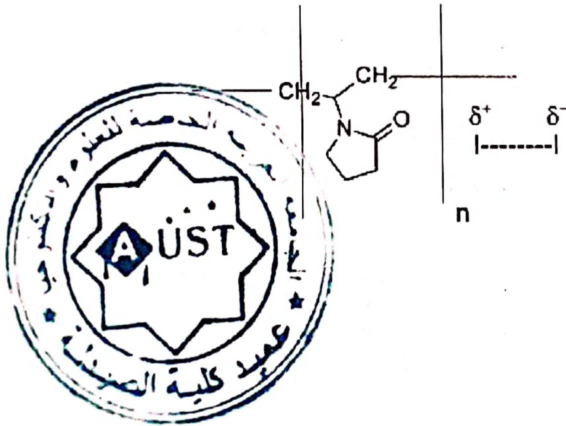
official preparations in the USP:

Iodine tincture (2% iodine in 50% alcohol with sodium iodide),

strong iodine solution (Lugol's solution, 5% iodine in water with potassium iodide),

iodine solution (2% iodine in water with sodium iodide)

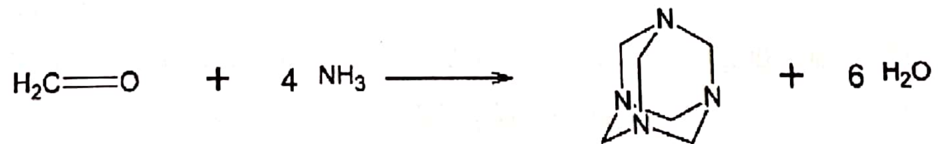
محلول البولي فينيل بيروليدون اليودي: غير سام ولا مخرش كما ويحرر اليود ببطء و يستخدم لتطهير الجروح واليدين وعلى شكل غرغرة ومحاليل رغوية.



خامساً: الميتينامين وأملاحه:

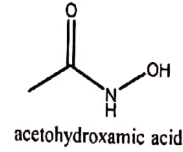
يدعى أيضاً هكسامين ويستخدم كمطهر للمجاري البولية

يحضر بتبخير الفورمالين بوجود النشادر المركز.



يعتبر أساساً ضعيفاً ذو pKa 4.9 يتصعد بالدرجة ٢٦٠ .تعتمد آلية تأثيره على تحرير الفورمول وتكون تأثيراته المضادة للجراثيم مثلى عند استخدام عوامل محمضة ككلوريد الامونيوم بهدف تخفيض حموضة البول.

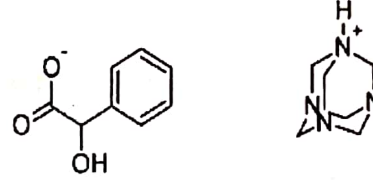
تكتسب بعض السلالات الجرثومية مقاومة عن طريق تحرير أنزيم اليورياز الذي يؤدي لتشكيل الامونيا مما يرفع من حموضة البول ويقلل من فعالية المركب وهنا لا بد من مشاركته مع acetohydroxamic acid لتثبيط هذا الانزيم.



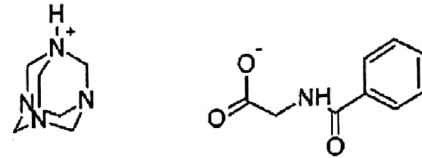
ماندیلات المیتینامین:

تملك عامل حموضة ذاتي من حمض ماندیلیك ولكن یجب تعزیز الفعل بتحمیض البول قبل ٢٤ ساعة من العلاج.

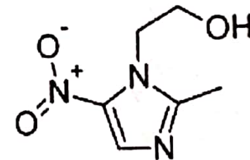




میتینامین حمض هیبیوریك: تتركز في المثانة.



سادساً: المیترونیدازول وهو بنیة نتروإیمیدازول تم إدخاله عام ١٩٥٩ كعامل مضاد للطفیلیات لكن بدء استخدامه كعامل مضاد للجراثیم كان في السبعینات. تشمل آلیة التأثیر إدخال الدواء إلى الخلیة الجرثومیة حیث یتم إرجاع زمرة النیترو مما یقلل من تركیز المیترونیدازول في الخلیة ویشكل تدرج في التراكیز مما یسمح بمرور المزید من الدواء. تسبب آلیة الإرجاع سمیة للخلیة لأن الجذور الحرة المتشكلة تؤثر على الـDNA.



خواص المیترونیدازول:

- ✓ یمتلك **المیترونیدازول** فعالیة جیدة في معالجة الالتهابات التي تسببها الجراثیم اللاهوائیة والأوالي بما یشمل العضیات صعبة المعالجة كالعصوانیة الهشة والمطثیة الصعبة.
- ✓ جید التوزع حول الجسم ویعبر الحاجز الدماغي الدموي، لذا یمكن استخدامه في معالجة خراجات الدماغ والتهابات الجملة العصبیة المركزیة الأخرى بما فیها الجراثیم اللاهوائیة.
- ✓ یستخدم المیترونیدازول لمعالجة قرحات القدم والتهابات المهبل الجرثومیة والأمراض الالتهابیة الحوضیة، ویمكن أن یستخدم كبدیل عن البنسلین في معالجة الالتهابات الفمویة بما فیها الخراجات السنیة.
- ✓ یعطى مع الأموكسیسیللین (أو التتراسیكلینات والبزموت) في معالجة القرحات المعدیة بما فیها الملویة البوابیة.

✓ بشكل النتروإيميدازولات تشارك شائع مع السيفالوسبورينات أو الأمينوغليكوزيدات لمعالجة الالتهابات التي تشمل كلأً من العضيات الهوائية واللاهوائية.

المقايسة: يعتبر أساساً ضعيفاً ويقايس في وسط لا مائي حيث تحل أخيذة منه في حمض الخل الثلجي ومن ثم يقايس بواسطة حمض فوق كلوريك.



مضادات الفطور

Antifungal agents

مضادات الفطور الموضعية topical agents for dermatophytes

المضادات الحيوية المضادة للفطور

مضادات الفطور النكليوزيدية

الأليل أمينات ومشتقاتها

مضادات الفطور الأزولية

مقدمة عامة عن علم الفطور الطبي:

بالرغم من اكتشاف كون بعض الامراض تسببها فطور ممرضة قد سبق أعمال كل من كوخ وباستور مع الجراثيم الممرضة بسنوات عدة فإن علم الفطور الطبي قد بقي مهملاً مقابل التركيز على علم الجراثيم ولم يلقى اهتماماً إلا مؤخراً وذلك بسبب مايلي:

١- ندرة الامراض الخطيرة التي تسببها الفطور.

٢- الطبيعة الحميدة لمعظم الأمراض الفطرية.

٣- الحاجة لقاعدة مورفولوجية لتمييز هوية هذه البنى المعقدة نسبياً.

تقسم الامراض الفطرية إلى سطحية وعميقة. تتميز السطحية منها بكونها الاكثر شيوعاً وتسببها غالباً مجموعة من الفطور تدعى الفطور الجلدية dermatophytes ويتضمن ذلك مجموعة متنوعة من السعفات tinea أو ringworm و التي تصيب الشعر والجريبات الشعرية وما بين المناطق او في الثنيات و الاماكن الخالية من الشعر والاظافر. تتميز الاصابات بكونها غير خطرة ومحدودة. العامل الممرض ينتمي للفطور الرميّة saprophytes مع مقدرة غير عادية على هضم الكيراتين !. على عكس الامراض الفطرية الجهازية فهذه الامراض معدية وتنتقل من مضيف لآخر كما في سعفة قدم الرياضي athlet’s foot.

الأمراض الفطرية الجهازية:

تتميز الامراض الفطرية العميقة بكونها ذات توزع بوغي وتكون شائعة في اجزاء جغرافية من العالم دون أخرى. وتسببها فطور مختلفة يوضحها الجدول التالي:

TABLE 6.5 Clinical Types of Fungal Infection

Type	Disease State	Causative Organism
Superficial infections	Tinea versicolor	*Pityrosporum orbiculare*
	Piedra	*Trichosporon cutaneum* (white)
		Piedraia hortae (black)
Cutaneous infections	Ringworm of scalp, hairless skin, nails	Dermatophytes, *Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton*
	Candidosis of skin, mucous membranes, nails; sometimes generalized	*Candida albicans* and related forms
Subcutaneous infections	Chromomycosis	*Fonsecaea* and related forms
	Mycotic mycetoma	*Allescheria boydii, Madurella mycetoma,* etc.
	Entomophthoromycosis	*Basidiobolus haptosporus, Conidiobolus coronatus*
Systemic infections	Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*
	Blastomycosis	*Blastomyces dermatiditis*
	Paracoccidioidomycosis	*Paracoccidioides brasiliensis*
	Coccidioidomycosis	*Coccidioides immitis*
	Cryptococcosis	*Cryptococcus neoformans*
	Sporotrichosis	*Sporothrix schenckii*
	Aspergillosis	*Aspergillus fumigates*
	Mucormycosis	*Mucor* spp., *Absidia* spp., *Rhizopus* spp.
	Histoplasmosis duboisii	*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*

تتميز العوامل الممرضة بكونها فطور رمية تسكن في التراب ولكنها قد تكيفت للعيش ضمن البيئة الداخلية للمضيف!. يعتبر الطريق الرئوي باستنشاق الأبواغ هو الشائع والذي قد يبدي أعراضاً مشابهة للرشح الشائع. في معظم الحالات ، لا تبدي هذه الأمراض لأي أعراض سريرية وقد تكتشف بالصدفة. يتعامل الجهاز المناعي معها ويغلفها او يرسل لها الخلايا العملاقة الشائعة في فرط التحسس من النمط IV. يمكن لبعض الاخماج أن تتطور لتصبح معممة ومنتشرة ومميتة.

الامراض الفطرية الانتهازية:

لقد تطورت مجموعة من الامراض الفطرية الانتهازية مؤخراً بسبب مايلي:

١ـ الاستخدام غير المضبوط لمضادات الجراثيم.

٢ـ العلاج الكيميائي للسرطان.

٣ـ العلاج الكورتيزونات.

٤ـ العلاج بالأشعة.

تسبب المعالجة السابقة تجريد المريض من الفلورا الطبيعية أو إضعاف الجهاز المناعي مما يسمح لبعض المتعضيات ذات الفوعة الضعيفة لتصبح ممرضة كما في حال مرض المبيضات الجهازي systemic candiasis, aspergillosis. تعد خميرة المبيضات البيض candida albicans عاملاً انتهازياً شائعاً. تعتبر هذه الخميرة (yeast) من الفلورا الطبيعية وخاصة في المهبل وتصبح ممرضة عند استخدام موانع الحمل الفموية بشكل خاص.

من الامثلة على الامراض الانتهازية الفطرية: التهاب الفم الفطري بالمبيضات وهو شائع عند ذوي سوء التغذية ومرضى الإيدز. أيضاً، تطهير الامعاء بمضادات حيوية قبل الجراحة يسمح للفورا الفطرية الطبيعية أن تصبح عالية الخمج.

الامراض الفطرية الجلدية dermatophytose:

من الأمراض الفطرية الشائعة جداً والتي تصيب الطبقات المتقرنة من الجلد وملحقاتها كالشعر و الاظافر. تعتمد مقدرة هذه الفطور الإمراضية على خواصها الفيزيولوجية في هضم واستقلاب البروتينات المتقرنة غير المنحلة (الكيراتين).

عند الإنسان : تكون أصناف الشعرويات tricophyton والبويغاء microsporum والبشروية epidermophyton الاكثر شيوعاً.

The biochemical use of keratin is rare and is shared by the dermatophyte species of the family Gymnoascaceae, with only a few species of the family Onygenaceae, and certain tineae.

In humans, the genera Trichophyton (notably **T. rubrum** [nails, beard, smooth skin], الشعروية الحمراء

T. tonsurans [scalp, beard, nails], الشَّعْرَوِيَّةُ الجَازَّة

T. violaceum [scalp, skin nails],

T. mentagrophytes [commonest cause of athlete's foot],

T. verrucosum [scalp, beard], الشَّعْرَوِيَّةُ الثُّؤْلولِيَّة

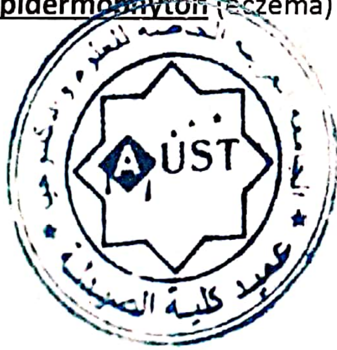
T.rubrum [psoriasis-like lesions of smooth skin, infections of nails]),

Microsporum (**M. gypseum** [scalp], البويغاء الجبسية

M. fulvum [scalp, hairless skin],

M. canis [scalp, hairless skin]), البويغاء الكلبية

Epidermophyton (eczema) contain the most common dermatophytes.



تسبب الأنماط السابقة ما يسمى بالسعفات والتي يلخصها الجدول التالي:

TABLE 6.4 Locations of the Common Types of Tinea (Ringworm)

Type	Location
Tinea manuum	Hand
Tinea cruris	Groin
Tinea sycosis	Beard
Tinea capitis	Scalp
Tinea unguium	Nails

يسبب فطر الوُبَيغاءُ الدُّوَيرِيَّة pityrosporum orbicular لنمط آخر من السعفات ويسمى النخالية المبرقشة tinea versicolor.

هناك أيضاً نمط من الامراض الفطرية تحت الجلد subcutaneous وتتميز العوامل المسببة بكونها من الفطور الرمية و التي وصلت لتحت الجلد نتيجة رضوض. و يمكن العودة للجدول الاول لمعرفة بعض هذه الامراض.

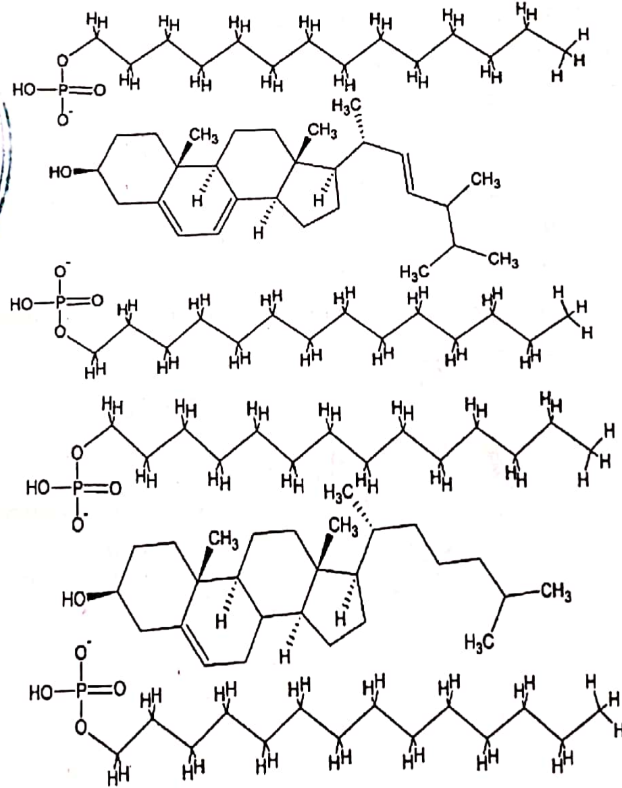
مهما كان العامل الفطري الممرض (الجدول الاول) فإن المعالجة صعبة بسبب كون الفطور من حقيقيات النوى كما الثديات وهي تملك لبنى كيميائية حيوية وغشاء خلوي مشابه تقريباً. هذا يعني أن مضادات الفطور ستكون سامة أيضاً للخلية البشرية.

ومع ذلك فهناك فرق بسيط بين الغشاء الخلوي للفطر والبشر:

يتميز الغشاء الخلوي بكونه مكون من لبيدات ثنائية الطبقة وهي غير قادرة على أن تاخذ وظيفتها وتكون متماسكة إلا بوجود الستيرولات المنطمرة ضمنها كعوامل مصلبة stiffening agent . يكون الرأس القطبي ممثلاً بمجموعة ٣ هيدروكسي أما الهيكل اللاقطبي فيتوافق تماماً مع السلسلة اللاقطبية للبيدات (انظر الشكل التالي).

يكون الستيرول عند الانسان هو الكوليستيرول و أما عند الفطور فيكون الارغوستيرول. في الحقيقة، لقد مكن التركيز في اصطناع وإيجاد عوامل مضادة للفطور بالاعتماد على هذا الفرق من تخفيف الآثار الجانبية السامة لمضادات الفطور.





الارغوستيرول منطمراً ضمن الغشاء ثنائي الطبقة **الكوليستيرول منطمراً ضمن الغشاء ثنائي الطبقة**

(يتميز الارغوستيرول بوجود رابطتين مضاعفتين إضافيتين وجذر ميتيل)

سنبدأ الآن بتناول مضادات الفطور بشيء من التفصيل:

أولاً: مضادات الفطور الموضعية topical agents for dermatophytes:

تسمى الامراض الفطرية الجلدية dermatophytes بالسعفات tinea أو ringworm ولما كان الجلد حاجزاً مانعاً لاختراق الأدوية فإنه يتم غالباً مشاركة بين العوامل الفطرية الموضعية ومادة حالة للتقرنات كحمض الصفصاف أو مركبات ألفا هيدروكسي.

الحموض الدسمة:

يوجد على سطح الجلد طبقة من الحموض الدسمة تدعى sebum وتشكل جزءاً من المناعة الطبيعية. ومن هنا كانت فكرة استخدام الحموض الدسمة كمضادات فطور سطحية ولو أنها ذات تأثير ضعيف. تمتلك الحموض الدسمة العالية نسبياً أو أملاحها ميزة كونها غير طيارة nonvolatile لدى تطبيقها على الجلد.

حمض بروبيونيك:

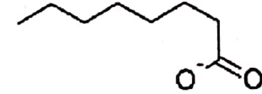
غير مهيّج ولا سام وتستخدم أملاح الصوديوم والأمونيوم والكالسيوم كقاتلات فطور أيضاً. يتميز برائحة وصفية ويذوب في الماء والكحول وتفضل أملاحه كونها عديمة الرائحة وغير طيارة.

بروبيونات الزنك:

ذواب في الماء وقليل الذوبان في الكحول. تستخدم كمضاد فطور ضمن اللزقات الطبية adhesive tape.

كابريلات الصوديوم:

تستخدم موضعياً لعلاج الأمراض الفطرية الجلدية التي تسببها المبيضات و أنماط tricophyton و microsporum وepidermophyton على شكل محلول ومرهم ومسحوق.

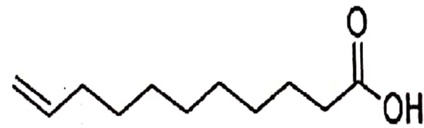


كابريلات الزنك:

حساسة للرطوبة وغير ذواب في الماء او الكحول.

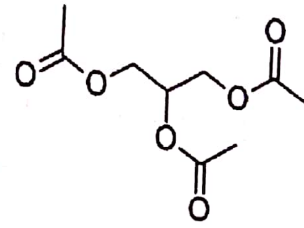
حمض أنديسلينيك undecylenic acid:

يستحصل من تقطير زيت الخروع وغير ذواب في الماء. يوجد بتراكيز ١٠% ضمن المستحلبات والمراهم ولا يطبق على الاغشية المخاطية كونه مخرش. يستخدم لعلاج قدم الرياضي.



triacetin تریاسیتین :

ثلاثي خلات الغليسرين، ذواب في الماء والكحول وتعود آلية تأثيره لتحرر حمض الخل بفعل الايستيراز.

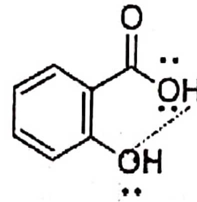


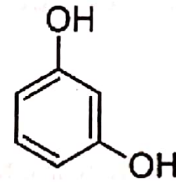
حمض الصفصاف مع الريزيرسينول salicylic acid & resorcinol :

يتميز بكونه حمض عطري قوي pKa 2.5 مع خاصية مطهرة وحالة للكيراتين. قليل الذوبان في الماء مقارنة مع باراهيدروكسي بنزوئيك بسبب تشكيل رابطة هيدروجينية داخلية. يوجد على شكل بلورات إبرية بيضاء أو بلورات رقيقة.

الريزورسينول: ذواب في الماء والكحول ويملك خاصة مطهرة وحالة للتقرنات.





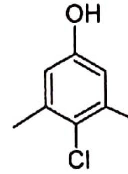


حمض البنزويك Benzoic acid:

ضعيف النفوذية ويجب مزجه مع الريزيرسينول أو حمض الصفصاف (مرهم Whitfiels's)

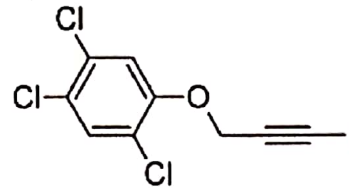
الفينولات: تتداخل هذه العوامل مع بناء غشاء الخلية الفطرية الحساسة لهذه العوامل :

باراكلوروميتاكسلينول: يستخدم لعلاج السعفات وضمن الشامبوات.



هالوبروجين haloprogin.

ايتر يحوي كلوريد ويوديد ورابطة ثلاثية، يستخدم ضمن الكريمات والمحاليل بتركيز ١%، حساس للضوء ويجب الانتباه لثباتيته. كما ويسبب ألم أثناء التطبيق.



كليوكينول clioquinol:

يسمى vioform يوجد على شكل كريم ومرهم بتركيز ٣% كما يستخدم مهبلياً لعلاج المشعرة المهبلية. يستخدم لعلاج قدم الرياضي والسعفة بين الثنيات Jock itch. كما ويشارك مع الهيدروكورتيزون.



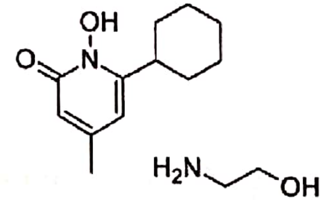
سيكلوبيروكس أولامين ciclopirox olamine:

يستخدم موضعياً ضد معظم الفطور الجلدية والمبيضات الممرضة.

يعتبر الدواء النوعي للمبيضات الجلدية والسعفات الرأسية والقدمية والنخالية المبرقشة

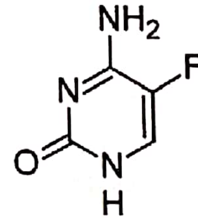
يعتبر خط معالجة ثاني لعلاج سعفات الأظافر.

يثبط نقل الحموض الامينية لداخل الخلية الفطرية بالتراكيز الضعيفة و اما بالتراكيز الأعلى فيسبب تضعضع غشاء الخلية الفطرية. يستخدم بتراكيز ١% على شكل ملحه الايتانولاميني الذواب في الماء.



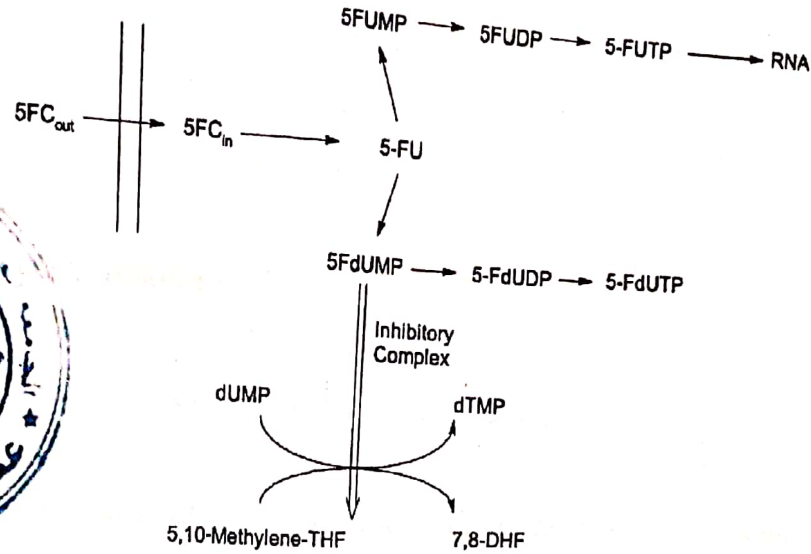
مضادات الفطور النكليوزيدية:

فلوسيتوزين: ويرمز له **5FC**



يعتبر عامل فطري فعال فموياً ضد الامراض الفطرية الجهازية الخطرة التي تسببها سلالات candida و Cryptococcus. يمثل المخطط التالي آلية تأثير الفلوسيتوزين: يدخل 5FC للخلية الفطرية بالنقل الفعال باستخدام آلية إدخال البيريميدينات ثم يخضع لتفاعل نزع الامين بتفاعل أنزيمي يتوسطه Cytosine deaminase حيث ينتج 5FU (فلوروبوراسيل) وهو المستقلب الفعال. يدخل المركب الأخير في اصطناع الريبونكليوتيدات الريبية والريبية منقوصة الأوكسجين. مما يسبب تثبيط اصطناع كل من RNA و DNA. (THF تتراهيدروفولات).





يمكن ان تنتج مقاومة لهذا العامل وفق عدة مستويات:

١- نتيجة عدم نفوذية الغشاء الخلوي لـ 5FC.

٢- مستوى نزع الامين.

٣- مستوى تفاعل الفسفرة.

يتم تخفيض عامل المقاومة عن طريق المشاركة مع عديدات الألكن التي تسبب وجود ثقوب ضمن الغشاء الخلوي للفطر مما يسمح بدخول 5FC إضافة لاستخدام جرعات منخفضة من العامل الفطري لتخفيف تطوير أي مقاومة تجاه الدواء.

المضادات الحيوية المضادة للفطور:

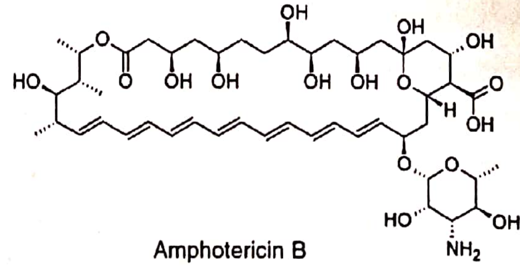
تتكون بكونها ذوات بنى معقدة ويمكن تصنيفها ضمن زمرتين:

عديدات الألكن polyene : لا يستخدم منها سوى ثلاث مركبات (أمفوتيريسن B و نيستاتين وناتامايسين).

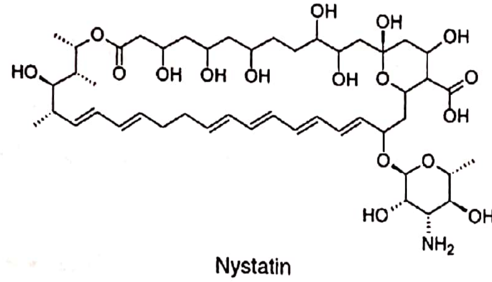
الزمرة الثانية: مركب وحيد هو غريزوفولفين.

عديدات الألكن polyene :

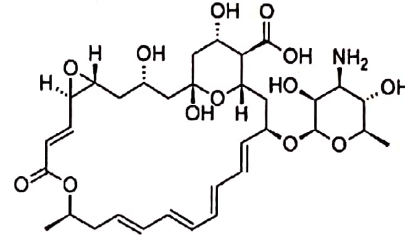
تم عزلها من أنواع بكتيريا توجد في التربة من عائلة streptomyces , تمتلك هذه البنى لنظام حلقة كبيرة لاكتونية حاوية على روابط مضاعفة مترافقة conjugated double bonds.



Amphotericin B



Nystatin



Natamycin

- يمكن تصنيف عديدات الألكن النافعة سريرياً وفقاً لحجمها إلى قسمين تبعاً لحجمها:

نظام حلقي من ٣٨ ضلع :الأمفوتيريسين B والنيستاتين.

نظام حلقي من ٢٦ ضلع: الناتامايسين.

- يختلف عدد الروابط المضاعفة بين البولي ألكن من مركب لآخر :

الامفوتيريسين *B: heptaene* ، النيستاتين *hexaene* ، الناتامايسين *pentaene* .

- تمتلك البولي ألكن لسلسلة من زمر الهيدروكسيل على الجزء المشتق من الحمض كما تملك جزء غليكوزيدي يدعى *mycosamine* (دي اوكسي أمينو هكسوز).
- ليست فعالة ضمن البكاتيريا ، الفيروسات والريكتيسيا. لكنها تملك فعالية ضد بعض الأوالي كالليشمانيا.
- ذات طيف فطري واسع ضد الخمائر *yeast* والعفنات *mold* الممرضة و الفطور المسببة للأمراض الجلدية *dematophytes*.
- تثبط التراكيز القليلة من البولي ألكن *in vitro* لكل من:

  - *Candida spp., أنواع المبيضات*
  - *Coccidioides immitis, الكُرَوانِيَّةُ اللَّدودَة*
  - *Cryptococcus neoformans, المُستَخْفِيَةُ المورِمَة*
  - *H. capsulatum, النَّوسَجَةُ المُغَمَّدَةُ*
  - *Blastomyces dermatitidis, البُرْعُمِيَّةُ المُلْهِبَةُ للجِلْد*
  - *Mucor mucedo, العَفَنَةُ المُعَفِّنَة*
  - *Aspergillus fumigatus, الرَّشَّاشِيَّةُ الدُّخْناء*
  - *Cephalosporium spp., رأسيات الأبواغ*
  - *and Fusarium spp. المِغْزَلاوِيَّة*

- تتميز المعالجة الجهازية بهذه المركبات بصعوبات تتعلق بسمية هذه البنى وعدم ثباتيتها وقلة ذوابنيتها في الماء ويعتبر الامفوتيريسين B الوحيد من بينها الذي يعطى جهازياً وذلك ضمن صيغة صيدلانية حاوية على عامل فعال على السطح detergent و أما العوامل الأخرى فذات استخدام موضعي.
- تتميز البنية الفراغية لعديدات الالكن بشكل مشابه لجسم برميل ممثلاً بالبنية اللاقطبية وغطاء ممثلاً بالراس القطبي (السكر) وبالتالي فإنها عندما تخترق غشاء الخلية الفطرية تتصرف كمكون زائف من مكونات الغشاء حيث ترتبط بالقرب من الارغوستيرول وتسبب تمزق الغشاء وتوقف الفعالية الانزيمية ضمن الغشاء وتسرب مكونات الخلية الفطرية ولا سيما شوارد البوتاسيوم حيث تم ملاحظة ذلك لدى تجريب الأمفوتيريسين B in vitro. أظهر هذا الدواء فعالية مثبطة للنمو الفطري بالتراكيز الضعيفة وفعالية قاتلة بالتراكيز الكبيرة مما يضع فرضية ان المركب بتراكيز صغيرة يرتبط بأنزيم غشائي مثل ATPase.

الأمفوتيريسين B

- تم عزله عام ١٩٥٦ من actinomycete يدعى streptomyces nodosus في فنزويلا وقد تميزت المادة المعزولة وقتها بكونها حاوية على مادتين قابلتين للفصل حيث دعيتا أمفوتيريسين A و B ومن ثم تبين أن الشكل B هو الشكل الأكثر فعالّية.
- تكمن آلية التأثير بتفاعل الأمفوتيريسين B مع الارغوستيرول مما يشكل لتجمع ثابت على شكل قناة وهذا ما يسمح بتسرب محتويات الخلية الفطرية. تساهم الروابط الهيدروجينية الناجمة عن الكاربوكسيل والهيدروكسيل والامين في تثبيت القناة وإبقاءها مفتوحة. تعود سمية الأمفوتيريسين B لكونه يتفاعل مع الكوليستيرول بشكل مشابه.
- إن اسم الأمفوتيريسين مشتق من كونه حاوٍ على زمرة كاربوكسيل و أخرى أمين ومع ذلك فهو عديم الانحلال ضمن الماء كما انه ضعيف الذوبان ضمن المذيبات العضوية. تتميز أملاحه أيضاً بضعف ذوبانيتها مما يعيق تقديمه جهازياً. للتغلب على الصعوبات السابقة فإن المركب يعطى على شكل مبعثر غرواني موقى ضمن مذيلات micelles من دي أوكسي كولات . هذا الشكل حساس للضوء والحرارة والملح والعوامل الفعالة على السطح.
- الاستخدام السريري ضد الاخماج الفطرية الخطيرة مثل:

coccidioidomycosis and histoplasmosis, sporotrichosis, North American blastomycosis, cryptococcosis, mucormycosis, and aspergillosis.

- يطور ٨٠% من المرضى لسمية كلوية مما يستدعي وقف المعالجة. لا يعطى المركب عضلياً بل وريدياً وقد يسبب انحلال دموي بسبب مقدرته على تحرير الكوليستيرول من الكريات الحمر.
- تتم معالجة أخماج CNS الفطرية مثل cryptococcosis عن طريق مزج المستحضر مع السائل الدماغي الشوكي المستحصل عبر سرنغ بذل ثم إعادة حقن المزيج من نفس فتحة البذل.
- يوجد المستحضر على شكل جفادة lyophylized cake powder حاوية على الأمفوتيريسين B ٥٠ ملغ مع دي أوكسي كولات ٤١ مغ والذي يحل ضمن ١٠ مل ماء. يجب هذا المستحضر حمايته من الضوء وأن يكون ضمن البراد وأما من أجل التسريب الوريدي فيستخدم محلول سكري وليس ملحي حتى لا تتفكك المذيلات micelles.

- من أجل تخفيف سمية الأمفوتيريسين فقد تم وضع الاستراتيجية التالية: مزج الامفوتيريسين مع حامل لبيدي كما في المستحضرات التالية:
    - Amphotericin B colloidal dispersion (**Amphocil, Amphocyte**), which contains nearly equal parts of the drug and cholesterol sulfate in a suspension of disklike particles;
    - **Abelcet**, a 1:1 combination of amphotericin B with L-α-dimyristoylphosphatidylcholine (7 parts) and L-α-dimyristoylphosphatidylglycerol (3 parts) to create a suspension of ribbonlike sheets;
    - liposomal amphotericin B (**AmBisome**), a small laminar vesicular preparation consisting of an approximately 1:10 molar ratio of amphotericin B and lipid (hydrogenated soy phosphatidyl choline, cholesterol, and distearoylphosphatidylcholine in a 10:5:4 ratio) for an aqueous suspension.

التفسير: الامفوتيريسين B أكثر شراهة للحامل الليبيدي مقارنة مع الكوليستيرول ضمن الخلية البشرية. يتركز المستحضر ضمن البطانة الشبكية الداخلية وضمن النسج اللمفاوية والطحال والكبد والرئتين حيث يتواجد الفطر. ثم يتحرر المركب الفعال بفعل أنزيم الليباز.

لقد أظهرت المركبات السابقة سمية كلوية قليلة كما ان الشكل الليبوزومي فعال ضد الخمج الرئوي بالرشاشيات pulmonary aspergillosis.

- يستخدم الامفوتيريسن موضعياً لعلاج بعض الأصابات الجلدية والمخاطية بالمبيضات (كريم ومرهم ولوسيون ٣%) كما ويوجد مستعلق فموي ١٠% لعلاج التهاب البلعوم بالمبيضات.

Nystatin

- تم عزله عام ١٩٥١ من actinomycete يدعى streptomyces noursei.
- يوجد على شكل مسحوق أصفر وهو قليل الذوبان في الماء والمذيبات العضوية كما انه غير ثابت في الرطوبة والحرارة والضوء.
- يسمى الجزء اللاسكري نيستاتينوليد ويتميز بوجود ست روابط مضاعفة (٤ متجاورة مفصولة بزمرتي متيلين عن اثنتين متجاورتين).
- يحتوي المركب على زمرة كاربوكسيل وثمانية جذور هيدروكسيل ووظيفة لاكتون.
- تكتمل البنية بارتباط الجزء اللاسكري *aglycon* بالميكوزامين وقد تم تحديد هذه البنية المعقدة بأشعة *X*.
- لا يمتص النيستاتين فموياً كما أنه شديد السمية جهازياً بسبب عدم انحلاليته.
- يستخدم موضعياً لعلاج الالتهابات المعوية بالمبيضات كما ويوجد على شكل مضغوطات مهبلية لعلاج التهاب المهبل بالمبيضات.
- يمكن ان يشارك مع التتراسكلين لمنع نمو الفطور الانتهازي.
- بالرغم من نقاوة المركب والمعرفة الجيدة ببنيته فإنه يعبر عنه بالوحدة وليس بالملغ (املغ يعادل ٢٠٠٠ وحدة وفقاً لـ *USP*).

Natamycin

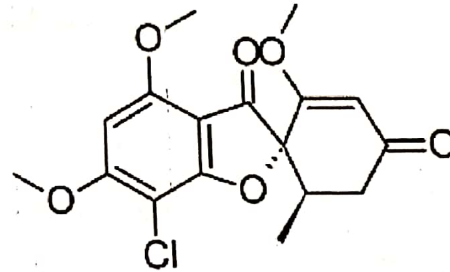
- تم عزله عام من streptomyces natalensis.
- يتميز بكونه الأضغر من سابقيه حيث يتكون من حلقة ذات ٢٦ ضلع ويتميز بوجود الايبوكسيد.
- عدد الروابط المضاعفة ٥ من بينها أربعة مترافقة كما أنه مركب مذبذب *amphoteric* (وجود الكاربوكسيل والامين).
- يتميز الناتامايسين بكونه قاتل ومثبط بالتراكيز الصغيرة حيث يسبب تسرب البوتاسيوم وتحلل الغشاء الخلوي بينما البولي الكن الأكبر مثبطة بالتراكيز الصغيرة وقاتلة بالكبيرة.
- فعال ضمن الخيطيات *filamentous fungi* و انواع الرشاشيات والمكنسيات والسيفالوسبوريوم و *fusarium*.
- يستخدم كمعلق عيني ٥% لعلاج التهاب الملتحمة الفطري *fungal conjunctivitis* والتهاب القرنية *keratitis* والتهاب الجفن *blepharitis*.

مضادات فطور اخرى من زمرة المضادات الحيوية:

غريزوفولفين Grisofulvin



- تم الحصول عليه من الفطر المكنسي *penicillium grisofulvum* وقد استخدم في البداية لعلاج الفطور التي تصيب النباتات *curling factor*.
- في عام ١٩٥٩ تم إدخاله جهازياً لعلاج السعفات *tinea*.



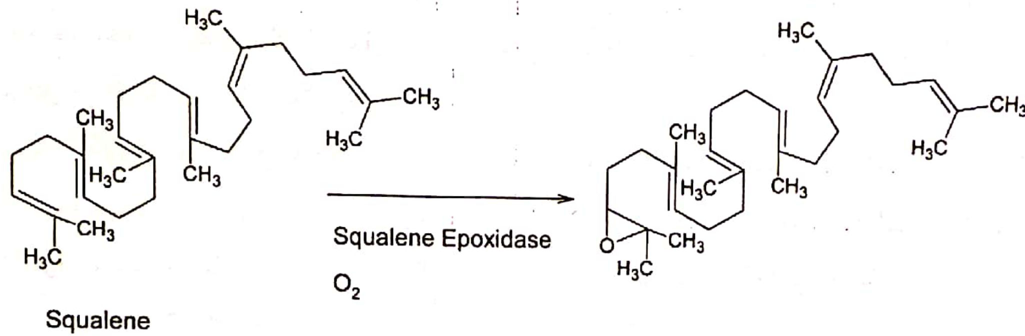
- يتميز بوجود بنية سبيرو *spiro*. قليل الذوبان بالماء وجيد الذوبان في المذيبات العضوية كما أنه جيد الثبات عندما يكون جافاً.
- تم استخدامه جهازياً لعلاج سعفات الجلد والشعر والأظافر التي تسببها انواع *T* و *M* و *E* . يصل بعد إعطائه جهازياً إلى الخلايا المولدة للكيراتين حيث يعتبر مثبطاً للنمو الفطري. يحتاج علاج سعفة الأظافر لعدة أشهر بسبب النمو البطئ لهذه النسج.
- لا يملك فعالية مضادة للبكتيريا وغير فعال ضد النخالية المبرقشة.
- يتميز يتوافر حيوي ضعيف ويتم تحسين امتصاصه عن طريق استخدام تقنية التنعيم *micronized grisofulvin* حيث يزداد الامتصاص كلما صغر حجم الجزيئات بسبب ازدياد الانحلالية كما أن تقنية التنعيم الفائق أثبتت امتصاصاً أفضل بمقدار الثلث مما سمح بتخفيض الجرعة بنفس المقدار. يفضل إعطاء الدواء مع طعام دسم لتحسين الامتصاص.

- تعود السمية الانتقائية للغريزوفولفين لمقدرته على التركيز ضمن الكيراتين حيث تتغذى عليه الفطور الجلدية.

الأليل أمينات ومشتقاتها allylamines & related compounds:

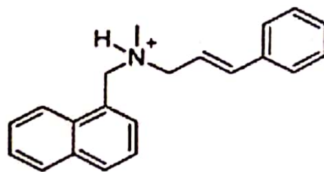
تم اكتشافها نتيجة دراسات مكثفة لعلاقات البنية بالتأثير أثناء البحث عن مضادات فطرية

آلية التأثير: تتداخل مع مرحلة مبكرة من الاصطناع الحيوي للارغوستيرول حيث تثبط أنزيم سكوالين ايبوكسيداز الضروري لاصطناع نواة الستيرول مما يسبب تراكم السكوالين وعدم اصطناع الارغوستيرول وبالتالي عدم ثبات غشاء الخلية الفطرية (تأثير قاتل للفطور للفطور الجلدية إلا انه مثبط نمو للخمائر الممرضة كالمبيضات). يعتبر الأليل أمين مثبط ضعيف للسكوالين ايبوكسيداز البشري إلا أن اصطناع الكوليستيرول لا يتأثر لدى الثديات.

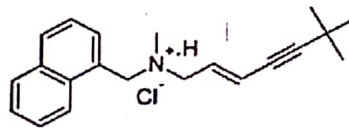


يطبق النافتيفين والتيربينافين موضعياً لعلاج سعفة القدم والمغبن والجسد الذي تسببها T. rubrum & mentagrophyte و E. floccosum. التولنافتات ليس من الاليل امين ولكنه يصنف معها بسبب تثبيطه للسكوالين ايبوكسيداز كما ويمتلك طيف مشابه. تتميز هذه المركبات بكونها أسس ضعيفة كما ان أملاحها ضعيفة الانحلال بالماء.

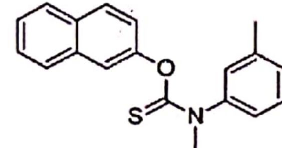
النافتيفين هيدروكلوريد naftifine hydrochloride: يستخدم على شكل كريم او جيل ١% لعلاج قدم الرياضي وسعفات المغبن وأحياناً لعلاج النخالية المبرقشة.



نافتيفين



تيربينافين



تولنفتات

تيربينافين هيدروكلورايد terbinafine hydrochloride: متوفر بشكل كريم ١% للتطبيق الموضعي كما أنه أكثر فعالية من النافتيفين.يمكن استخدامه بالطريق الفموي لعلاج سعفة الأظافر.

التولنافتات tolnaftate: عبارة عن ثيوايستر لـ B naphtol وهو قاتل فطري ضد الفطور الجلدية ويستخدم ضمن الكريمات والرذاذات والمحاليل والجيل. يتم مقايسته بمطيافية فوق البنفسجي عند طول موجة ٢٥٧ بعد حله بالميتانول.

مضادات الفطور الأزولية Azole antifungal agents

تعتبر مضادات فطور صنعية وتمتلك انتقائية سمية للفطر دون الإنسان. حسب نوع الأزول فيمكن علاج أخماج تتراوح من الأمراض الجلدية الفطرية وحتى الأخماج العميقة الخطرة . يتركز البحث حالياً على إيجاد أزولات مخترقة للحاجز الوعائي الدماغي BBB .

تمثل المركبات الأولى مثل كلوتريمازول و ميكونازول لبنى مشتقة من ايميدازول ومن ثم تبين أن استخدام مشتقات تريازول triazoles (مشابه Bioisoster) هو الأفضل.

تعتبر الازولات فعالة ضد الأخماج الفطرية السطحية والتي تصيب الأغشية المخاطية كما أنها فعالة ضد خمائر المبيضات. من جهة أخرى تبدي الازولات فعالية ضد الأخماج الجهازية بالخمائر مثل النوسجات.

آلية التأثير: التراكيز المرتفعة تبدي تأثيرا قاتلاً وأما التراكيز المنخفضة فهي مثبطة للنمو .يترافق التأثير القاتل بتخريب الغشاء الخلوي وفقدان مكونات خلوية رئيسية مثل الحموض الأمينية وشوارد البوتاسيوم أما التأثير المثبط فيترافق مع تثبيط الأنزيمات الغشائية .

تعتبر أنزيمات سيتوكروم p450 ، لانوستيرول ١٤ ألفا دي ميتيلاز هدفاً محتملاً لهذه المركبات .يمتلك السيتوكروم بنية هيم والتي تحتوي حديد في بنيتها وبالتالي فإن أزواج الالكترونات الأساسية لحلقات الآزوت تحتل هذا الموقع مما يمنع عمل الانزيم مما يثبط بالنتيجة اصطناع الاير غوستيرول كما في المخطط:

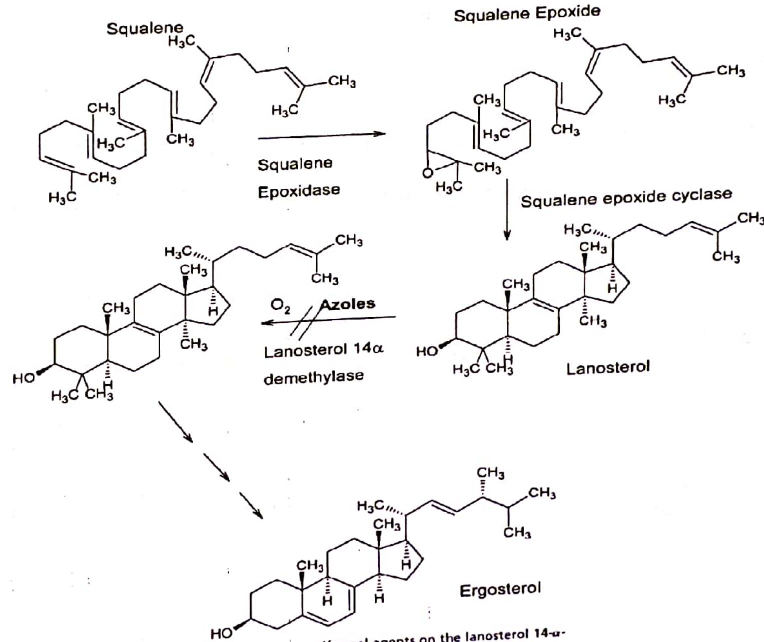


Figure 6.5 • The inhibitory action of azole antifungal agents on the lanosterol 14-α-demethylase reaction.

تثبط الازولات لأنزيم لانوستيرول دي ميتيلاز البشري الضروري لاصطناع الكوليستيرول إلا أن ذلك يحتاج لتراكيز أعلى مما يعطي انتقائية للفطور مقابل الإنسان. تتميز التريازولات بسمية كبدية اقل بسبب ضعف الألفة للسيتوكروم لدى الثديات مقارنة مع الايميدازولات.

علاقة البنية بالتأثير:

✓ تتطلب البنية وجود نواة أساسية ضعيفة (الايميدازول أو التريازول *6.5-6.8* *Pka*) مرتبطة برابط نتروجين-كربون إلى بقية البنية.

- ✓ يرتبط أزوت الأميدين (٣ في الايميدازول و ٤ في التريازول) بحديد الهيم ضمن انزيم السيتوكروم *P450* مما يثبط تنشيط الأوكسجين الجزيئي ويمنع أكسدة الركيزة الستيروئيدية.
- ✓ تمتلك الأزولات الفعالة لعدة نوى عطرية ويجب كون واحدة على الاقل أن تكون مستبدلة بهالوجين وتعتبر ذرة الفلور الأفضل.
- ✓ ينتج الاستبدال في الموقع ٢ أو ٢,٤ لمركبات فعالة أما الاستبدال في مواقع أخرى فيفقد المركب فعاليته.
- ✓ في الحقيقة فإن الجزء اللاقطبي الكبير في الأزولات يحاكي لركيزة الأنزيم (لانوستيرول) في الشكل والحجم.
- ✓ تعتبر الأزولات ذوابة في الدسم وغير ذوابة في الماء باستثناء فلوكونازول الذي يملك حلقتي تريازول مما يسمح بإعطاءه وريدياً.

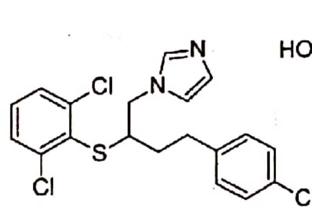
أهم المركبات:

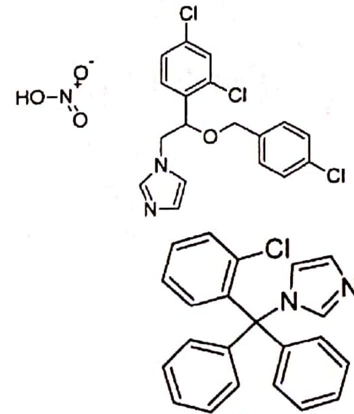
كلوتريمازول Clotrimazol: يستعمل موضعياً لعلاج السعفات والمبيضات كما يستخدم لعلاج النخالية المبرقشة.

يوجد على شكل كريم ١% ومحلول ضمن PEG 400 وجيل كما و يوجد على شكل كريم مهبلي ومضغوطات مهبلية ١٠٠ و ٥٠٠ملغ كما انه شديد الثبات ويملك عمر على الرف لـ ٥ سنوات.

لا يستخدم فموياً وغير مناسب للعلاج جهازياً.







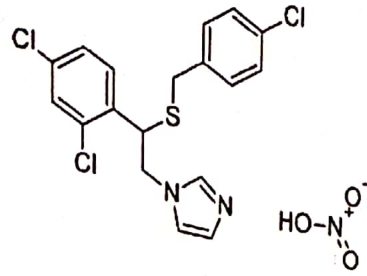
ميكونازول نترات

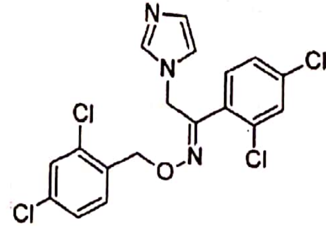
بوتو كونازول

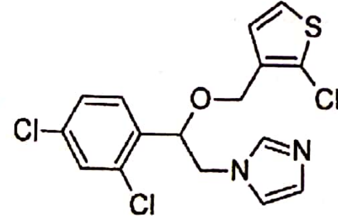
كلوتريمازول

الايكونازول نترات econazol nitrate: ضعيف الذوبان في الماء ويستخدم بشكل كريم موضعي ١% لعلاج السعفات والتهاب الجلد بالمبيضات.

بوتوكونازول نترات butoconazol nitrate: فعال لعلاج التهاب المهبل بالمبيضات بشكل كريم ٢%.







tioconazole nitrate

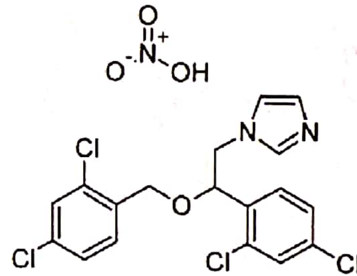
oxiconazole nitrate

Sulconazol

يتميز أوكسي كونازول بوجود وظيفة أوكسيم اما تيوكونازول فهو اكثر فعالية من الازولات الاخرى لعلاج torulopsis glabrata ويوجد على شكل مرهم مهبلي ٦.٥ % لعلاج التهاب المهبل الفطري بالمبيضات.

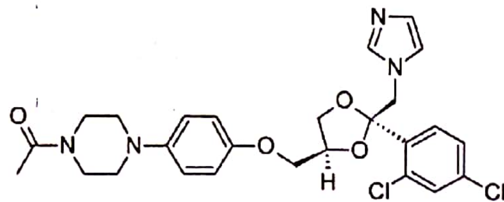


ميكونازول نترات miconazole vitrate:



يوجد الشكل الحر بشكل قابل للحقن ممزوجاً مع بولي ايتلين غليكول وزيت الخروع ويستخد لعلاج الاخماج الجهازية العميقة. يوجد أيضاً بشكل مسحوق ومحلول وكريم وكريمات مهبلية وببوض ويحتاج التأثير الموضعي لتراكيز ٢ %.

كيتوكونازول ketoconazole:





- ✓ ايميدازول واسع الطيف لعلاج النتانات الفطرية الجهازية.
- ✓ أساس ضعيف وقليل الذوبان في الماء.

✓يعتمد توافره الحيوي على قيمة pH حمضية وبالتالي فإن مضادات الحموضة وحاصرات $H2$ ومضادات الكولينيرجية تقلل من امتصاصه. يستقلب إلى شكل غير فعال ويطرح بشكل أساسي بالطريق الكبدي المعوي. كما يرتبط بنسبة ٩٥ % ببروتينات البلازما.

✓تعود السمية الكبدية لتثبيط اصطناع الكوليستيرول إضافة إلى أن الجرعات العالية تقلل من مستوى التيستيستيرون والكورتيزون مما يثبط السيتوكروم ٤٥٠ الضروري لاصطناع الهرمونات الستيروئيدية. وبما ان الكيتوكونازول يثبط للسيتوكروم اوكسيداز فإنه يجب الحذر عند إعطاء مركبات تستقلب بهذا الهرمون كالفينيتوئين والسيكلوسبورين وتيرفينادين كما أنه يزيد من تركيز خافضات السكر الفموية ومضادات التخثر الكومارينية في الدم.

✓يعتبر الكيتوكونازول مزيجاً من أربع مماكبات فراقية *diasosteromers* ولا تمتلك جميعها نفس الفعالية.

✓يستخدم لعلاج الانتانات الفطرية الجهازية مثل :

candidiasis (including oral thrush and the chronic mucocutaneous form), coccidioidomycosis, blastomycosis, histoplasmosis, chromomycosis, and paracoccidioidomycosis.

✓يستخدم لعلاج الأمراض الفطرية الجلدية الراجعة التي لا تستجيب للعلاج الموضعي ولا الفموي بالغريزوفولفين.

✓لا يجوز استخدام الكيتوكونازول والبولي ألكن في آن واحد حيث يعاكس أحدهما الآخر.

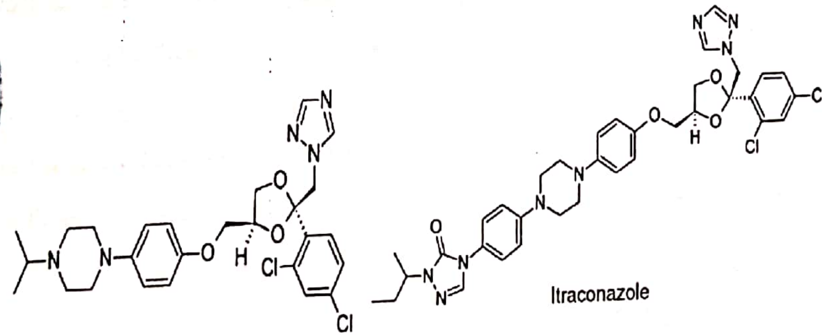
✓يستخدم الكيتوكونازول ضمن الشامبوهات لعلاج سعفات الرأس وبشكل موضعي ٢% لعلاج المبيضات الجلدية.

✓تتم المقايسة بحل المركب ضمن حمض الخل الثلجي وميتيل ايتيل كيتون ثم تقايس في وسط لا مائي من بيركلوريك ٠.١ ن.

<u>**المركبات التالية من زمرة تريازول:**</u>

تيركونازول Terconazole: يستخدم لعلاج التهابات المهبل الفطرية بالمبيضات على شكل كريم ٠.٤% أو ٠.٨% لمدة علاج ٣ أو ٧ أيام أو على شكل تحاميل مهبلية تحوي ٨٠ ملغ. يختلف عن كيتوكونازول بوجود حلقة تريازول وعدم وجود مجموعة كيتون.





Terconazole

ايتراكونازول Itraconazole:

✓ يحتوي حلقتي تريازول إحداها ضعيفة القلوية والاخرى غير قلوية (تريازول ٣ ون).

✓ فعال فموياً ويعتبر بديلاً جيداً للكيتوكونازول وهو اكثر فعالية وتحملاً منه.

- ✓ يتم امتصاصه بشكل أفضل في بيئة حامضة إذا ما أعطي فموياً كما يزيد الطعام من امتصاصه فيما تقلل مضادات الحموضة ومضادات $H2$ من توافره الحيوي. يرتبط ببروتين البلاسما بنسبة ٩٩ % كما ويستقلب في الكبد ولا ينطرح الشكل الحر عبر البول وبالتالي لا يتم تعديل الجرعة في حال الفشل الكلوي.
- ✓ يستخدم لعلاج الأخماج الفطرية العميقة.
- ✓ لا يسبب سمية كبدية ولا تثبيطاً للكظر او التيستيستيرون بالجرعات العلاجية.
- ✓ يثبط السيتوكروم أوكسيداز $P450$ وبالتالي يزيد من تراكيز مضادات الهيستامين (تيرفينادين وأستيميزول).

فلوكونازول Fluconazole:



- ✓ ذواب في الماء، ثنائي التريازول واسع الطيف ويتميز بوجود ذرتي فلور على حلقة البنزن.
- ✓ يعطى فموياً أو وريدياً بشكله الأساس الحر ٢ملغ/ ١ مل محلول معادل للتواتر ملحي أو ٥% ديكستروز.
- ✓ توافره الحيوي جيد بسبب انحلاله بالماء والعائد لوجود حلقتي أساس ضعيف مما يعدل من خاصية محبة الدسم العائدة لحلقة دي فلوروبنزن كما ان امتصاصه لا يتأثر بحموضة المعدة ولا بالطعام (على خلاف الكيتوكونازول والايتراكونازول).
- ✓ يصل نصف العمر حتى ٣٤ ساعة كما ويصل للسائل الدماغي الشوكي *CSF*.
- ✓ يرتبط ببروتين البلاسما بنسبة ١٠% وينطرح بالبول بشكله الحر ولا يخضع للاستقلاب بالكبد.
- ✓ يتداخل مع كل من خافضات اسكر الفموية والسيكلوسبورين بسبب تثبيط السيتوكروم $P450$ ولا يتداخل مع اصطناع الكورتيزون و الأندروجين.
- ✓ يستخدم لعلاج داء المبيضات العميق والمريئي والبلعومي.
- ✓ يستخدم لعلاج داء المخفيات السحائي *cryptococcal meningitis* والوقاية منه في مرضى الإيدز.



Antiprotozoal agents

تعتبر الأمراض الناتجة عن الأوالي في كل من *US* والبلدان ذات المناخ المعتدل ذات أهمية أقل من تلك الناتجة عن الجراثيم والفيروسات في حين تكون الإصابات بالأوالي شائعة في بلدان العالم الثالث المدارية حيث تصيب الأنسان والحيوان مسببة معاناة وموت وخسائر اقتصادية.

- تكون الإصابة بالمتحولات *amebiasis* شائعة عند تدني ظروف الرعاية الصحية حيث تغزوالمتحولة الحالّة للنسج *entamoeba histolytica* جدار القولون أو أجزاء أخرى من الجسم (الرئة والكبد والجلد) وهنا فإن العلاج يكون فعالاً عندما يستهدف كلا الشكلين (المعوي وخارج المعوي).

يعتبر كل من قلويد الإيميتين والإيميتين منزوع الهيدروجين *dehydroemetine* و*metronidazole* و *chloroquine* فعّالاً ضد كلا الشكلين. أما الأدوية التي تؤثر ضمن الشكل المعوي فقط فهي *Paromomycin* (أمينو غليكوزيد) و*Iodoquinol* و *diloxanide* و *carbarsone* (مشتق زرنيخي).

- من الأوالي التي تجتاح الأمعاء وتسبب التهابات أمعاء وإسهالات :

القربيات القولونية *Blantidium coli* : تستجيب للتراسكلين وميترونيدازول وأيودوكينول.

الجيارديا *Giardia lamblia*: ميترونيدازول و*quinacrine* و *furazolidone*.

خفيات الأبواغ *cryptosporidium spp*:يشفى تلقائيا عند سليمي المناعة ويكون خطيراً لدى مرضى الإيدز.

- داء المشعرات المهبلية *trichomonase vaginalis* من الأمراض الزهرية *veneral disease* وهو منالأمراض شائعة الانتشار غير الخطيرة إلا انه يسبب عدم ارتياحاً ويعالج بالميترونيدازول فموياً وهنا يجب استئصال المتعضية من الذكور الحاملين اللاعرضيين.

- الإصابة بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية *pneumocystis carinii pneumonia* أو *PCP* يستعمر الرئة لدى الإنسان والحيوان . لطالما صنفت هذه المتعضية عى أنها من الأوالي ثم تبين بعد ذلك بأنها نوع من الفطور. الدواء الامثل لهذه الحالة *drug of choice* هو مشاركة بين *trimetoprim* و *sulfamethoxazole* (*SMX & TMP*). من العلاجات الأخرى الفعالة *pentamidine* و *Atovaquone* و *Trimetrexate*(مضاد فولات).

- المقوّسة الغوندية *Toxoplasmose gondii* : طفيلي داخل خلوي مجبر يسبب العمى لدى حديثي الولادة. الشكل المنتشر يصيب الجهاز اللمفي والعضلات الهيكلية والقلب والدماغ العيون والمشيمة. تعالج بمشاركة بين *pyrimethamine* مضاد فولات و *sulfadiazine*.

- داء المثقبيات *Trypanosomaiasis* أو مرض النوم *sleeping sickness* مرض مداري مزمن تسببه طفيلي من عائلة المثقبيات *trypanosomidae* والذي يصيب الأنسان والمواشي .

يصنف ضمن مجموعتين جغرافيتين وسببيتين etiologic :

T. gambiense (west africa), T. rhodesiens, T. Congolense : داء المثقبيات الإفريقي

داء المثقبيات الأمريكي:T cruzi والتي تسبب مرض شاغاس chagas وهو الأخطر والأكثر مقاومة.

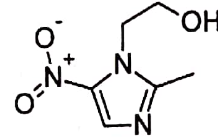
- داء الليشمانيا *Leishmaniasis* مرض مداري مزمن تسببه الأوالي ذات السوط . يسبب النوع *L. donovani* للشكل الحشوي والذي يدعى الداء الأسود *kala-azar*.

يعتبر كل من الليشمانيا وداء المثقبيات شائعاً في المناطق المدارية وأمريكا الوسطى والجنوبية إلا أنها قليلة الاهمية في US وأوروبا وآسيا. والعلاج صعب نوعاً ما ولا يكتفى بالعلاج الكيميائي بل لا بد من السيطرة على العامل الناقل والمضيف. يعتمد العلاج على المركبات المعدنية كالزرنيخ والأنتموان إلا أنها لا تخلو من سمية. يستخدم سورامين للوقاية قصيرة الأمد كما ويستخدم nifurtimox إلا أنه لا يخلو من سمية.



أهم الأدوية التي تستخدم لعلاج الأوالي:

١- *Metronidazole*:



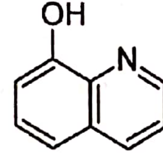
- ✓ يعتبر الأكثر نجاعة من بين مشتقات نترو إيميدازول. استخدم في البداية لعلاج المشعرة المهبلية موضعياً ثم تبين انه فعال فمويا ضد كلا الشكلين الحاد والحامل للمرض.
- ✓ يستخدم لعلاج داء المتحولات المعوي والكبدي.
- ✓ يستخدم لعلاج الجيارديا والقربيات.
- ✓ يمتلك فعالية ضد الجراثيم اللاهوائية المجبرة :
- ✓ سلبيات الغرام: العصوانيات *Bacteriodes* والمغزليات *Fusobacterium spp*،
- ✓ العصيات إيجابيات الغرام: المطثيات *clostridium spp* والمكورات *cocci* مثل المكورة الهضمونية *peptococcus*.
- ✓ يستخدم لعلاج تجرثم الدم، ذات الرئة، التهاب البريتوان،التهاب السحايا، الخراجات والتهابات الحوض باللاهوائيات.
- ✓ تعتمد آلية التأثير على إرجاع زمرة النترو من قبل المتعضية ومن ثم الارتباط مع *DNA* وهذا ما له تأثير مميت على الخلية.
- ✓ يمتص جيداً عبر الامعاء وينتشر في كافة الأنسجة وسوائل الجسم.
- ✓ يمكن إعطاء ميترونيدازول تسريباً وريدياً.

٢- *Diloxanide*: ويدعى *Furamide* أو *Eutamide*

يستخدم لعلاج الحامل غير العرضي للمتحول الحال للنسج.

٣- *8-hydroxyquinolone*:

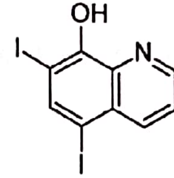
يملك خواص مضادة للجراثيم والفطور نظراً لمقدرته في تخليب المعادن ونستخدم محاليله الملحية بتركيز ١/٣٠٠٠ أو ١/١٠٠٠ كمطهر موضعي.



٤- *Iodoquinole*:

فعال لعلاج الشكل المعوي للمتحول ولا يجوز استخدامه روتينياً لعلاج إسهال المسافرين *traveller diarrhea* بسبب احتمال الإصابة باعتلال عصبي موضعي *topic neuropathy*.





٥- *Emetine & dehydroemetine*:

- قلويدات من نبات عرق الذهب *Ipecac* وتوجد بشكلها الميسّر. وتمتلك تأثير مباشر على كافة أنواع المتحول حيث تؤثر على اصطناع البروتين لدى الطفيلي عبر إعاقة استطالة البروتين.
- تستخدم بالمشاركة مع أدوية أخرى وأما فعاليتها لوحدها فلا تتجاوز ١٥%.
- تتركز في الكبد والأنسجة الأخرى بشكل كبير بعد إعطاءها *IM* وهذا ما يزيد أهميتها لعلاج الخراجات الكبدية.
- تسبب آثار جانبية:
  - ✓ هضمية: غثيان وإسهال.
  - ✓ قلبية: اضرابان نظم وانخفاض ضغط دم.
  - ✓ تأثيرات عصبية عضلية: ألم وضعف.
- يعتبردي هيدرو ايميتين أقل سمية من القلويد الأصلي.
- تستخدم هذه القلويدات لعلاج القربيات القولونية والممسودات *fluke* مثل المتورقات *fascioliasis* وداء جانبية المناسل *paragonimiasis*.

٦- *Pentamidine Isethionate*:

- يستخدم لعلاج *PCP* الشائع كخمج ثانوي تالي لليسدا ويعطى إما *IV* بطيء أو *IM* عميقبعد حل الجفادة العقيمة أو على شكل حلالة *inhaler* للوقاية من المرض لدى مرضى الإيدز وخاصة عند انخفاض أعداد $CD4^+$ المحيطية.

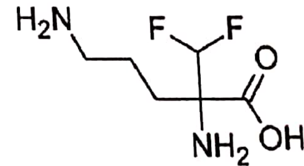
- تسبب الحلالة سعال وتشنج قصبات في حين ان الحقن له بعض الآثار غير المرغوبة كارتفاع التوتر الشرياني وانخفاض سكر الدم.
- يستخدم للوقاية ولعلاج داء المثقبيات الإفريقي.
- له بعض الفائدة في علاج داء الليشمانيا الحشوي.
- بعد الإعطاء الوريدي يختفي من الدوران ويتخزن ضمن النسج مما يجعله جيداً في الوقاية.

٧- ***Atovaquone***:

- يشابه بنيويا *ubiquinone 6* المركب الرئيسي الناقل للإلكترونات ضمن المتقدرات مما يمنحه تأثير مضاد للاستقلاب وتداخل مع الأنزيمات الناقلة للإلكترونات.
- استخدم في البداية لعلاج الملاريا ثم أوقف بعد تطوير السلالات المقاومة.
- فعال لعلاج *PCP* ويستخدم كبديل للعلاج بالمشاركة *TMP-SMX* عند عدم تحملها.
- أظهرت التجارب على حيوانات التجربة فعاليته ضد المقوسة الغوندية.
- ينطرح ٩٥% بشكل غير مستقلب عبر البراز ويزداد الامتصاص بوجود وجبة دسمة أو بشكل معلق.
- يرتبط ببروتينات البلازما بشدة(٩٩.٩%) وعمر النصف ٦٢-٨٠ ساعة.
- يعتبر عدم التحمل الهضمي من تأثيراته غير المرغوبة.

٨- ***Eflornithine***:

- يستخدم لعلاج داء المثقبيات الإفريقي الغربي الذي تسببه *T. brucci & gambiense* وخاصة المرحلة المترافقة بالتهاب سحايا ودماغ *meningoencephalopathy* .
- يثبط إنتاج نقي العظم مما يتطلب مراقبة صيغة الدم
- يسبب تثبيط غير عكوس لأنزيم *ornithine decarboxylase* مما يحرر الفلور من المركب ويعتبر المماكب الميسّر هو الفعّال.



- يعطى على شكل ملح هيدرو كلورايد *IV* وفموياً وينطرح ٨٠% غير متبدل ضمن البول. يؤدي التهاب السحايا إلى زيادة نفاذيته ضمن *CSF*.

٩- ***Nifurtimox***:

- يعتبر نوعي نجاه المثقبيات المسببة لمرض شاغاس الذي تسببه *T. cruzi* وهو الدواء الوحيد المثبت سريرياً لعلاج الشكل الحاد والمزمن.
- يعطى فموياً ويملك عمر نصف ٢-٤ ساعات.

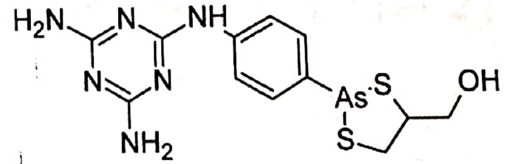
- يعتبر ضعيف التحمل : من آثاره الجانبية الإقياء والغثيان والألم البطني وفقدان الشهية كما وأنه يتميزبسمية عصبية ومركزية.

١٠- *Benznidazole*:

- يستخدم لعلاج مرض شاغاس ويشابه في فعاليته *nifurtimox*.
- تتطلب المعالجة أسابيع عدة وتترافق مع آثار جانبيةتتجلى في تثبيط نقي العظم والاعتلالات العصبية المحيطية إضافة لردادتفعل تحسسية.

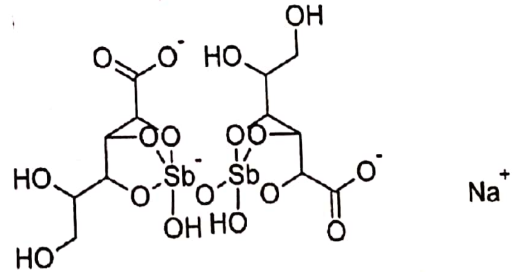
١١- *Melarsoprole*:

- دواء نوعي لداء المثقبيات الإفريقي الشرقي والغربي سيما المراحل المتقدمة منه.
- يخترق *CNS* وبالتالي فله فعالية ضد التهاب السحايا والدماغ الذي تسببه كل من *T. rhodisiense & T. gambiense*.
- نعتبر مشتقات الزرنيخ الثلاثية التكافؤ أشد سمية من خماسية التكافؤ تجاه المضيف والطفيلي. ويقلل ارتباط الكبريت بالزرنيخ من السمية تجاه المضيف ويزيد ثباتية المركب تجاه الأكسدة ويحسن من التوزع.
- يجب مراقبة المريض تجاه التسمم بالزرنيخ.



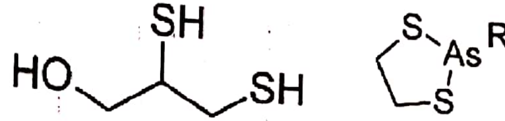
١٢- *Sodium stibogluconate*:

- يستخدم لعلاج مختلف انواع الإصابة باللليشمانيا.
- قرينة العلاج منخفضة.
- يجب مراقبة المريض تجاه التسمم بالمعادن الثقيلة.
- تستخدم مشتقات الأنتموان الأخرى مثل *stibocaptate* لعلاج المنشقات *schistosomiasis* والممسودات الأخرى .
- تتطلب فعاليته تجاه الليشمانيا الإرجاع للشكل الثلاثي والذي يسبب تثبيط *phosphoro fructokinase* لدى الطفيلي.



١٣- *Dimercaprol* أو *BAL*:

- استخدم الألمان أثناء الحرب العالمية مركب زرنيخي يدعى *lewisit* حيث تتفاعل المعادن الثقيلة مع زمرة السلفاهيدريل *SH* الحرة ضمن البروتينات مثل أنزيم *pyruvate oxidase* مشكلة معقداً غير منطرح. ثم طور الأنكليز *british antilewisit* أو ما يعرف بـ *BAL* والذي ينافس البروتينات على المعادن الثقيلة مشكلاً معقداً منحل ويسهل إطراحه.



- يعتبر ترياقا للتسمم بالزرنيخ والانتموان والزئبق والذهب والرصاص. ولذلك يتم استخدامه عند التسمم بمركبات الزرنيخ والأنتموان العضوية بجرعة ٥% أو ١٠% ضمن زيت فستق العبيد.

١٤- *Suramine sodium*:

- طوره الألمان بعد الحرب العالمية الثانية واستخدم لعلاج المثقبيات لنصف قرن ثم تبين فائدته في الوقاية طويلة الأمد فبعد إعطاء جرعة وريدية يبقى فعالاً لثلاثة أشهر حيث يرتبط ببروتينات البلازما بشدّة.
- يستخدم في الوقاية من داء كلّابية الذنب *Onchocerciasis* من الممسودات.

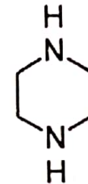


مضادات الديدان

Anthelminthics

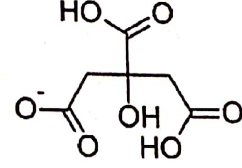
١- *Piperazine*:

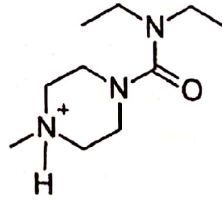
- يثبط استجابة عضلات الاسكاريس للأسيتيل كولين مسبباً شللاً رخواً لدى الدودة وانسلاخها عن جدار الامعاء وطرحها مع البراز.
- يعطى على شكل ملح سيترات على شكل مضغوطات وشراب.
- يستخدم لعلاج *pinworm* أو الحرقص *oxyuris* و *roundworm* كالأسكاريس *ascaris lumbricoides*.



٢- *Diethylcarbamazepine*:

- يعطى بشكل ملح سيترات وهو مشابه للبيرازين.
- يستخدم لعلاج كل من الأسكاريس والممسودة الكلابية و*filariasis bancroft*.





٣- *Pyrantel Pamoate*:

- عامل حاصر لنزع الاستقطاب العصبي العضلي مما يسبب شللاً تشنجياً لدى الديدان الحساسة له كالحرقص والأسكاريس.
- لا يشارك مع البيرازين بسبب تعاكس التأثير بينهما.
- ينطرح أكثر من نصفه بشكل غير متبدل عبر البراز.

٤- *Thiabendazole*:

- يعتبر كل من ثيابندازول وألبيندازول وميبندازول من مشتقات بنزإيميدازول.
- يثبط ثيابندازول أنزيم *fumarate reductase* لدى الدودة
- مركب قلوي يستطيع تشكيل معقدات مع المعادن.
- تعتمد آلية التأثير على إيقاف انقسام خلايا الممسودات *nematode* في الطور التالي *metaphase* عبر التداخل مع تجميع النبيبات حيث يملك هذا المركب إلفة تجاه بروتين *tubuline* الطليعة في تشكيل النبيبات.
- واسع الطيف تجاه كل من : السرميات *enterobiasis* الأسطوانيات *strongyloides* أو *threadworm* والأسكاريس والشصّيات *hookworm* أو *uncinariasis* والمسلّكات *trichuriasis* أو *whipworm*.
- يلطف الأعراض المترافقة مع داء هجرة اليرقات *larva migrans* والطور الهجومي للشعرينات *trichinosis*.
- يمتلك استطبابت بيطرية لعلاج المواشي *livestock*.

٥- *Mebendazole*:

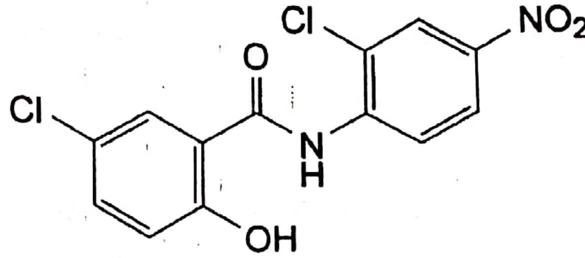
- واسع الطيف تجاه الممسودات *nematodes* (*pinworm, whipeworm, roundworm, hookworm*).
- ضعيف الامتصاص فموياً.
- لا يعطى للحامل لامتلاكه تأثيراً مشوّهاً.
- يثبط وبشكل عكوس لقبط الغلوكوز مما يسبب استنضاب مخزون الغليكوجين لدى الدودة في حين انه لا يتداخل مع استقلاب الغلوكوز لدى المضيف.
- يؤثر على انقسام الخلايا مثل ثيابندازول.

٦- *Albendazole*:

- علاج *nematodes* المعوي.
- فعال كجرعة واحدة لعلاج الأسكاريس والشصيات والمسلّكات.
- يكون نمط المعالجة متعدد الجرعات للديدان الدبوسية والاسطوانيات و*capillariasis*.
- تكون الفعالية تجاه الشريطيات غير مشجعة والاستجابة متغايرة من مريض لآخر.
- يتعزز الامتصاص عقب وجبة دسمة ويتحول المركب إلى مستقلبه الفعال في الكبد.
- من آثاره الجنتبية تثبيط نقي العظم والصلع وارتفاع أنزيمات الكبد وذلك عند العلاج المديد وبجرعات عالية لداء المشوّكات *echinococciasis* وداء المتقرعات *clonorchiasis* .



٧- *Niclosamide*:



- مضاد شريطيات نوعي *taeniacide*.
- يسبب تفكك اجزاء الدودة والرائس *scolex*
- يتعزز نفاذه إلى داخل جسم الدودة بفعل العصارة المعوية حيث تبين ضعف امتصاصه من قبل الدودة في الزجاج *in vitro*.
- امتصاصه ضعيف من قبل العائل.
- يجب إعطاء مسهل ملحي *purgative* بعد ساعتان بهدف إزالة أجزاء الدودة والرأس وهذا ضروري جداً في حال الشريطية الخنزيرية لتجنب داء الكيسات المذنّبية *cysticercosis* الناجم عن انتشار البيوض الحية من أجزاء الدودة المتخرية بالدواء.
- تتم مقايسته في وسط لامائي حيث تحل أخيذة في الأسيتون وتقايس بمركب تترابوتيل أمونيوم هيدروكسيد.

٨- *Bithionol*:

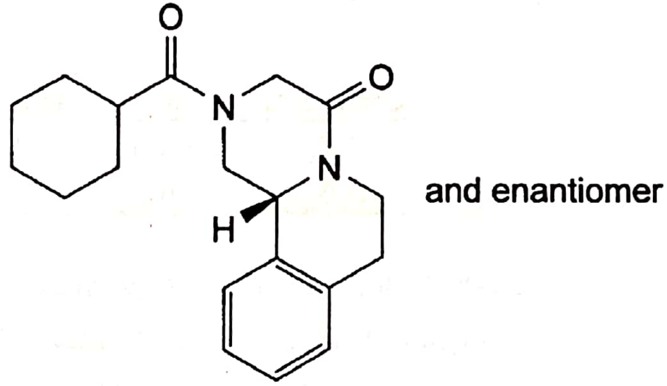
- استخدم سابقاً ضمن مستحضرات التجميل والصوابين لتأثيره القاتل للجراثيم ثم تم سحبه نظراً لتأثيراته المتمثلة بالتهاب الجلد الضوئي التماسي.
- يمتلك تأثير قاتل للديدان *anthelmintic* وخاصة المتورقة الكبدية *fasciola hepatica* وجانبية المناسل الغربية *paragonimus westermani*
- يمتلك تأثيراً قاتلاً للشريطيات إلا أن نيكلوزاميد أفضل منه لهذه الحالات.

٩- *Oxamniquine*:

- مضاد للمنشقات ولا سيما المعوية *intestinal schistosomiasis* الذي تسببها *S. masoni* .

- يثبط *DNA* و *RNA* وبروتين المنشقات ولا يؤثر على خلايا المضيف لأن فعاليته تقتضي تحوله إلى عامل مؤلكل بفعل أنزيم سلفوترانسفيراز الموجود لدى الطفيلي .
- يمتلك توافر حيوي جيد بعد إعطائه فموياً وهو جيد التحمل باستثناء بعض التأثيرات الجانبية العابرة كالدوار.
- يوجد بشكل محافظ تحنوي على ٢٥٠ ملغ.

١٠- ***Praziquantel***:

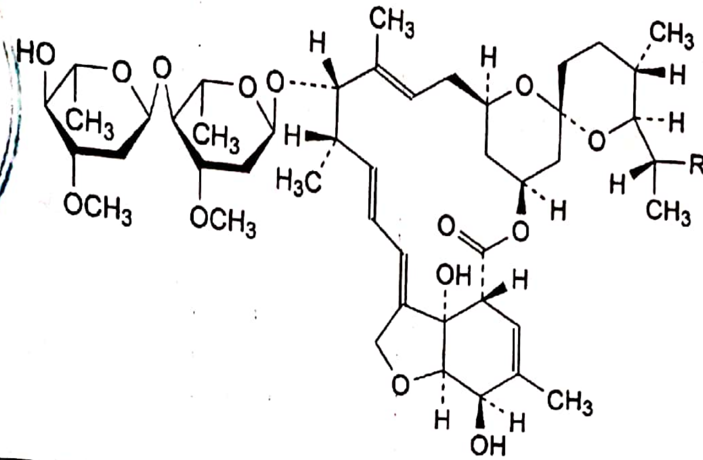


- واسع الطيف تجاه أنواع *trematodes*
- نوعي لعلاج المنشقات الدموية *blood fluke* الذي تسببه *S. haematobium* .
- يستخدم لعلاج داء المتورقات *fasciolopsiasis* (*intestinal fluke*) وداء متفرعات الخصية (*chinese liver fluke*) *clonorchiasis* وداء جانبية المناسل *paragonimiasis* (*lung fluke*) و داء متأخرات الخصية *opisthorchosis* (*liver fluke*).
- يعطى على شكل مضغوطات ٦٠٠ ملغ ملبسة بالفلم وهو جيد التحمل فموياً.
- تعتمد آلية التأثير على زيادة نفاذية جدار خلايا الدودة مما يسبب فقدان الكالسيوم الخارجي وبالتالي تقلصات عنيفة يعقبها شلل ومن ثم ابتلاع الديدان من قبل البالعات *phagocytosis*.

١١- ***Ivermectine***:

- مضاد حيوي طبيعي تنتجه *streptomyces avermitialis* وهو مزيج من *Ivermictin b1 & b2* .





Component	R	Molecular formula	M_r
H_2B_{1a}	CH_2-CH_3	$C_{48}H_{74}O_{14}$	875
H_2B_{1b}	CH_3	$C_{47}H_{72}O_{14}$	861

- فعال تجاه *nematode* ومفصليات الأرجل *arthropode* التي تتطفل على الحيوانات.
- واسع الاستخدام للسيطرة على الإصابات الداخلية والخارجية للحيوانات المنزلية.
- فعال لعلاج العمى النهري *river blindness* أو داء كلابية الذنب *onchocerciasis* الذي تسببه *oncocerca volvulus* وهو مرض شائع في أفريقيا الوسطى والغربية ، الشرق الأوسط وامريكا الوسطى والجنوبية.
- يحطم كل من *microfilariae* والأشكال غير الناضجة من *nematode* التي تسبب العقد في الانسجة والجلد.
- يثبط تحرر *microfilariae* من الديدان البالغة الموجودة في المضيف.
- يثبط النقل بين العصبوني في العصبونات الحركية عبر تنبيه تحرر العامل العصبي المثبط *GABA*.

مضادات القمل والجرب

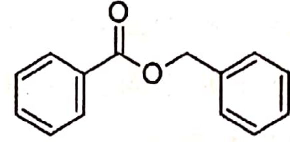
Antiscabious & antipedicular Agent

تستخدم مضادات الجرب للقضاء على هامة الجرب *sarcoptes scabeie* في حين أن مبيدات القمل تستخدم لاستئصال قمل الرأس والجسد والعانة *head, body and crab lices*. القاتل المثالي يقتل الحشرات البالغة ويقضي على البيوض.

١-*benzylbenzoate*:

- يستخلص طبيعياً من بلسم البيرو ويمكن تحضيره صناعياً.
- قاتل لهامة الجرب موضعياً كما ويخفف الحكة لدى تطبيقه ويعتقد أن ذلك يعود لتاثير مخدر موضعي محتمل.
- غير ذواب في الماء ويعطى موضعياً بنسبة ٢٥%ضمن مستحلب من حمض الزيت ووجود مثبت من تري ايتانول أمين لتقليل الرائحة والتهيج. حيث يطبق على كامل الجسم عدا الوجه.
- له قوام زيتي وهو غير ذواب في الماء بل يمتزج مع الكحول ويغلي عند الدرجة ٣٢٠ م.

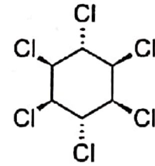
✍ تتم المقايسة وفق تفاعلات التصبن للاسترات حيث يتم إضافة فائض من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي والغلي لمدة ساعة تحت مبرد عكوس بهدف شطر الرابط الايستري ثم نعاير الفائض باستخدام محلول حمض كلور الماء المقيّس.



٢- *Lindane*:

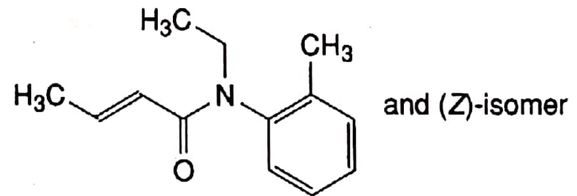
- ✍ له تأثير سام مباشر على الحشرة وسام معدي إضلفة لتأثيره المدخن *fumigen*.
- ✍ يتراكم في الجسم إذا تم هضمه بسبب الانحال في اللبيدات وهو مشابه لـ *DDT* غلا أنه أقل سمية على الإنسان.
- ✍ يستخدم موضعياً على شكل شامبو ولوشن وكريم لعلاج الجرب والقمل.





٣- *Crotamitone*:

✍ يخفف الحكة ويستخدم على شكل لوشن ١٠% أو شكل كريم لمعالجة الجرب ويعتقد انه يخفف الحكة بتأثير مخدر موضعي.



٤- *Permethrine*:

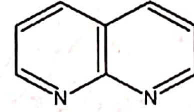
- ✍ له تأثير سام وقاتل لكل من القراد *tick* والقمل *lice* والجرب *mite* والبراغيث *flea*.
- ✍ يوجد بشكل مزيج ٦٠% ترانس و ٤٠ % سيس.
- ✍ يؤثر على غشاء الخلية العصبية حيث يخرب نقل الصوديوم عبر القنوات.
- ✍ يستخدم لعلاج قمل الرأس بشكل محلول ١% لمرة واحدة ونسبة الشفاء ٩٩%.
- ✍ من آثاره الجانبية الحكة عند ٦% من المرضى.

الكينولونات

العوامل المضادة الجرثومية الكينولونية والفلوروكينولونية مفيدة بشكل خاص في معالجة التهابات السبيل البولي وايضاً في معالجة الالتهابات التي تطور مقاومة للعوامل الجرثومية الأخرى. فيما يخص التهابات السبيل البولي فإن العوامل التي تستخدم لهذا الغرض تتطلب توافر ثلاث خواص: الامتصاص الجيد عند تقديمها فموياً، الفعالية تجاه سلبيات الغرام الشائعة المسببة لانتانات الجهاز البولي وأن تكون تراكيزها ضمن البول أعلى نسبياً من تلك البلازمية. تتضمن الكينولونات وفق البنية الكيميائية ثلاثة زمر وهي

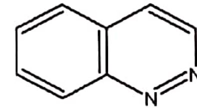


النافتيريدينات (حمض ناليديكسيك، اينوكساسين) تحوي النواة التالية:



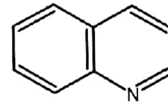
1,8-naphthyridine

السينولونات (سينوكساسين) تحوي النواة التالية:

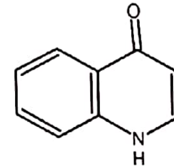


cinnoline

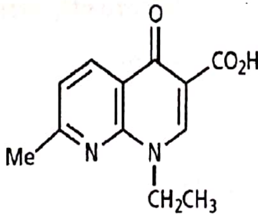
الكينولونات (سيبروفلوكساسين، نورفلوكساسين، لوميفلوكساسين) وتحوي النواة التالية:



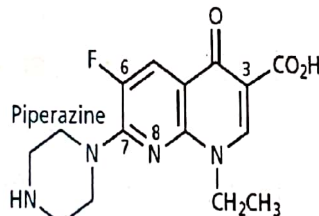
quinoline



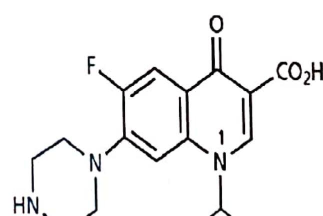
quinolin-4(1*H*)-one



Nalidixic acid



Enoxacin



Ciprofloxacin

الكينولونات والفلوروكينولونات (الجيل الأول والثاني)

كان **حمض الناليديكسيك** أول عامل فعال علاجياً في هذا النوع من المركبات وقد تم اصطناعه عام ١٩٦٢ ومن ثم تم اصطناع مضاهئات مختلفة لكنها لم تقدم أفضلية عظمى وبقي الأمر كذلك حتى تم تطوير **الإينوكساسين** الذي أظهر تحسناً في الفعالية واسعة الطيف.

علاقة البنية بالتأثير:

- ذرة الفلور المفردة في الموقع ٦ تزيد بشكل ملحوظ من الفعالية كما تزيد من القبط إلى داخل الخلية الجرثومية.
- المتبادل الأساسي (حلقة البيبرازينيل) في الموقع ٧ مفيداً لعدد من الأسباب الحركية الصيدلانية بسبب قدرة هذا المتبادل على تشكيل تذبذب مع زمرة الحمض الكربوكسيلي في الموقع ٣.
- وجود متبادل حلقي البروبيل في الموضع ١ يزيد أيضاً من الفعالية واسعة الطيف.
- يؤدي استبدال النتروجين في الموقع ٨ بالكربون (مشتق *isoster*) إلى إنقاص التأثيرات الجانبية وزيادة الفعالية ضد العنقودية المذهبة (هذا أعطى **السيبروفلوكساسين** ، وهو المركب الأكثر فعالية في الفلوروكينولونات ضد الجراثيم سلبية الغرام).
- وجود متبادل في الموقع ٢ يضعف الفعالية أو يلغيها.

تثبط الكينولونات والفلوروكينولونات انتساخ وتضاعف الـDNA الجرثومي عن طريق تثبيت المعقد المتشكل بين DNA وأنزيمات التوبوإيزوميراز:

في الجراثيم إيجابية الغرام تبدي المعقدات المثبتة بين DNA و**التوبوإيزوميراز IV** والأدوية انتقائية أكبر بألف مرة تجاه الأنزيم الجرثومي مقارنة مع المعقد البشري.

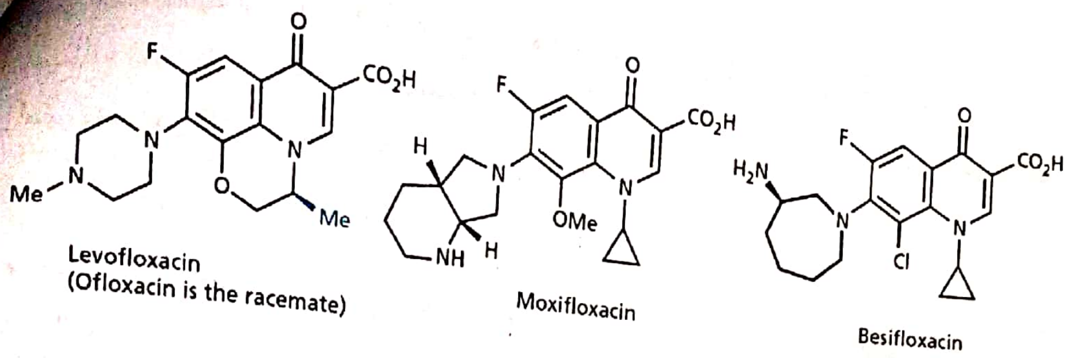
في الجراثيم سلبية الغرام يكون الهدف الأساسي للفلوروكينولونات هو المعقد بين DNA وأنزيم التوبوإيزوميراز II الذي يدعى باسم **DNA Gyrase**.

لقد تم اصطناع عدد كبير من الفلوروكينولونات. هذه العوامل التي تمتلك فعالية جيدة وتحتوي جيمعها نظام ثنائي الحلقة متضمناً حلقة بيريدون وحمض كربوكسيلي في الموقع ٣. تكمن المشكلة في الجيلين الأول والثاني من الفلوروكينولونات بكونها ذات فعالية متوسطة تجاه العنقوديات المذهبة مع تطور سريع للمقاومة كما تظهر فعالية ثانوية تجاه الجراثيم اللاهوائية والمكورات الرئوية.

الجيل الثالث من الفلوروكينولونات: الأوفلوكساسين والليفوفلوكساسين والموكسيفلوكساسين

يمتلك الأوفلوكساسين مركز عدم تناظر ويباع على شكل مزيج راسيمي لكل المتناظرين أحدهما فعال والآخر غير فعال. الليفوفلوكساسين (الميسّر) هو المصاوغ enantiomer الفعال للأوفلوكساسين وهو أقوى بمرتين من المتوقع.





ملاحظات هامة:

- ✓ تبدي الكينولونات بشكل خاص سمية ضوئية وحساسية تجاه الضوء وخاصة مركب لوميفلوكساسين.
- ✓ تميل بعض الفوروكينولونات كالسيبروفلوكساسين والنورفلوكساسين لتشكيل بلورات مترسبة في حال كان البول قلوياً.
- ✓ لا يجوز تقديم الكينولونات مع مضادات الحموضة بسبب تشكيل معقد غير قابل للامتصاص.
- ✓ من التأثيرات الجانبية الشائعة للكينولونات حدوث انفصال في الاوتار مما يستوجب توقف المعالجة.
- ✓ تسبب الكينولونات اضطرابات في النوم وارتجافات بسبب تأثيرها المضاد لـ *GABA* في مستوى الدماغ.

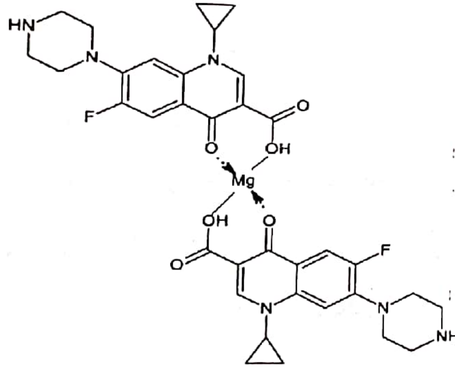


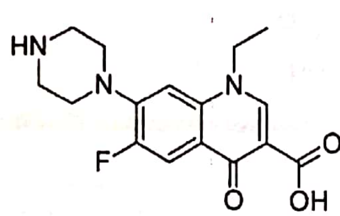
Figure 6.7 • A 2:1 chelate of a Mg^{2+} ion by ciprofloxacin.

تمتلك الأجيال ٢ و ٣ من الفلوروكينولونات لزمرتي كاربوكسيل ومجموعة بيبيرازين مما يجعلها ثنائية الشحنة *zwitterionic*.

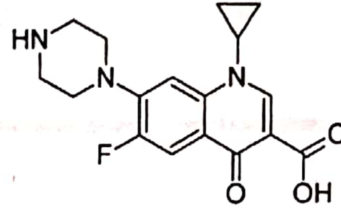
TABLE 6.6 Dissociation and Isoelectric Constants for Antibacterial Quinolones

Quinolone	pK_1[a]	pK_2[a]	pI[a]	$QH^{+/-}/QH^0$
Nalidixic acid	6.03	—	—	—
Norfloxacin	6.39	8.56	7.47	118
Enoxacin	6.15	8.54	7.35	238
Ciprofloxacin	6.08	8.73	7.42	444
Ofloxacin	5.88	8.06	6.97	146
Lomefloxacin	5.65	9.04	7.35	3,018

تميل بعض الكينولونات كالسيبروفلوكساسين ونورفلوكساسين بجرعات عالية وضمن شروط بول قلوية للترسب بسبب قلة انحلالية الشكل ثنائي الشحنة المتشكل.



Ciprofloxacine



norfloxacine

المظاهر السريرية للكينولونات والفلوروكينولونات

حمض الناليديكسيك فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام ومفيد في المعالجة قصيرة الأمد لالتهابات السبيل البولي غير المعقدة. يمكن تناوله فموياً، لكن الجراثيم لسوء الحظ يمكن أن تطور مقاومة سريعة له. يعطى بجرعة ٤/غ باليوم للبالغين موزعة على جرعات **ويجب توقف المعالجة لدى التعرض الشديد للشمس أو تمزق الاوتار.**

يمتلك **الإينوكساسين** طيفاً من الفعالية متزايداً بشدة ضد الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام. كما أنه يظهر تحسناً في مستوى وطيف الفعالية خاصة ضد الجراثيم سلبية الغرام كالزائفة الزنجارية. يستخدم **السيبروفلوكساسين** في معالجة مجال كبيرة من الالتهابات بما يشمل السبل البولية والتنفسية والهضمية (كإسهال المسافرين والتهابات الامعاء الذي تسببه سلبيات الغرام كالضمات والشيجيلا والايشيريشيا والسالمونيلا) وكذلك التهابات الجلد والنسج الرخوة والعظام والمفاصل الجرثومي. كما أنه يستخدم في السيلان البني وتجرثم الدم، وكجزء من مجموعات أدوية الجمرة. لقد توضح أن السيبروفلوكساسين قد يكون العامل المضاد للجراثيم الأكثر فعالية في السوق. وعلى عكس حمض الناليديكسيك فإن المقاومة تجاه الفلوروكينولونات بطيئة الظهور. يعطى بمقدار ٢٥٠ او ٥٠٠ او ٧٥٠ ملغ موزعة على جرعتين وبمقدار ٧.٥ إلى ١٥ ملغ /كغ من الوزن للطفل.

تظهر فلوروكينولونات الجيل الثالث تحسناً في الفعالية ضد المكورات الرئوية بينما تحافظ على الفعالية ضد الجراثيم المعوية. يعطى **الأوفلوكساسين** فموياً او بالتسريب الوريدي لمعالجة التهابات السبيل البولي والتهابات السبيل التنفسي السفلي والتهابات الجلد والنسج الرخوة. و يمتلك **الليفوفلوكساسين** فعالية أكبر تجاه المكورات الرئوية من السيبروفلوكساسين وهو خط معالجة ثانٍ في التهاب الرئة المكتسب في المجتمع (وليس في المشفى)، كما أنه يستخدم في التهاب الجيوب الحاد والتهاب القصبات المزمن والتهابات الطرق البولية والتهابات الجلد والنسيج المرن.

يمتلك **الموكسيفلوكساسين** فعالية أكبر تجاه المكورات الرئوية من السيبروفلوكساسين. يستخدم في معالجة التهاب الجيوب، وكخط علاج ثانٍ لالتهاب الرئة المكتسب في المجتمع.

لوميفلوكساسين: (يحوي ذرتي فلور) يعطى بجرعة واحدة يومياً لأجل:التهاب القصبات الي تسببه المستدمية النزلية والوقاية من انتانات الجهاز البولي التالية لجراحة الإحليل ويسبب اعلى نسبة إصابة تحسسية.



المقايسة:

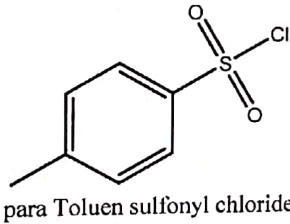
يقايس سيبروفلوكساسين كأساس ضعيف في وسط لا مائي حيث تكون ذرة الازوت الطرفية في البيبرازين هي المعنية.

Dissolve 0.300 g in 80 ml of glacial acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

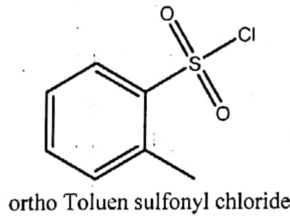
1 ml of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 33.14 mg of $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

الحموض السلفونية الدورية

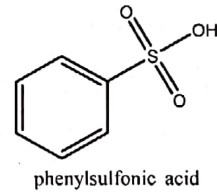
يحضر تولوين سلفونيل الكلوريد مخبريا بمعالجة التولوين مع حمض كلور سلفونيك بدرجة حرارة منخفضة فينتج مزيج من اورتو وبارا تولوين سلفونيل كلوريد، وبالتبريد يتصلب المصاوغ بارا بينما يبقى المصاوغ أورتو زيتياً فيسهل فصلهما. يستخدم المصاوغ بارا في تحضير مركبات صيدلانية مثل السكارين والكلورامين.



para Toluen sulfonyl chloride



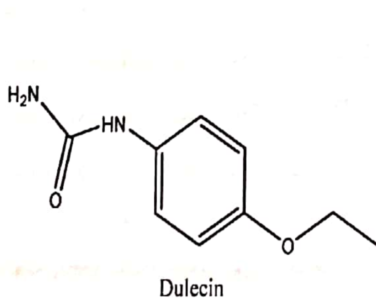
ortho Toluen sulfonyl chloride



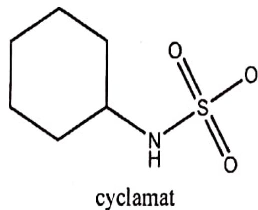
phenylsulfonic acid

السكارين saccharin: بلورات ناعمة بيضاء عديمة الرائحة ذات طعم حلو شديد ولكنها صعبة الانحلال بالماء أما الملح الصودي فينحل جيداً بالماء. تفوق مقدرته المحلية لسكر القصب بمقدار ٤٠٠ مرة.

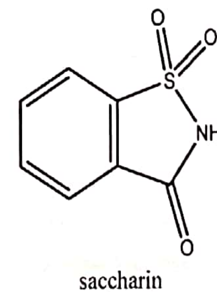
سيكلوهكزيل سولفامات : يسمى sucvyl أو cyclamate ويعتبر من أفضل المحليات بالنسبة للسكريين ويستخدم عادة ملحه الصودي.



Dulecin



cyclamat

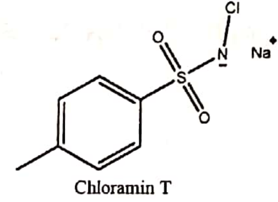


saccharin

ومن المحليات الصنعية أيضاً مركب Dulecin الذي تفوق قدرته المحلية سكر القصب بمقدار ٢٥٠ مرة وهو عبارة عن بارا فينتيدين كارباميد.

كلورامين T: بلورات عديمة اللون ذات رائحة خاصة ويتمتع بتأثير مطهر من خلال تحرير الكلور.





Chloramin T



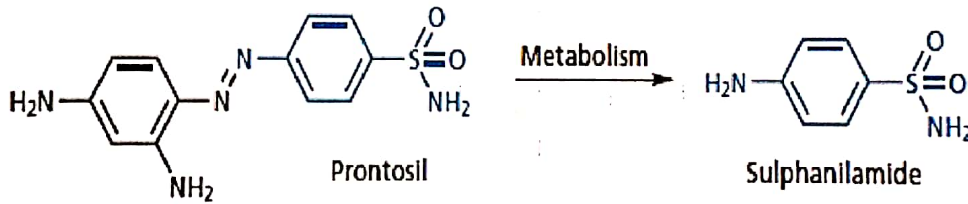
السلفوناميدات

Sulfonamides

تعتبر من مشتقات الحموض السلفونية الدورية وهي ذات أهمية كبيرة في المداواة: تقسم من حيث التأثير الدوائي إلى ثلاث مجموعات رئيسية (مضادات الجراثيم، المدرات وخافضات السكر الفموية).

تاريخ السلفوناميدات *History of sulfonamides*:

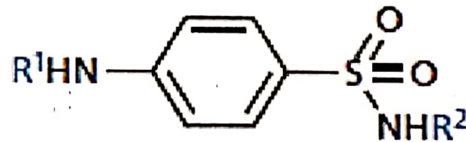
بدأت قصة السلفوناميد عام ١٩٣٥ عندما تبين أن الصبغة الحمراء **البرونتوزيل** تمتلك خواصاً مضادة للجراثيم في العضوية ومن الغريب إلى حد ما أنه لم يلاحظ أي تأثير مضاد للجراثيم في أنبوب الاختبار. وهذا الأمر بقي لغزاً حتى تم اكتشاف أن البرونتوزيل يستقلب بالجراثيم الموجودة في الأمعاء الدقيقة لحيوان التجربة لتعطي مركباً يعطى **السلفانيل أميد** . كما تبين لاحقاً بأن بول الحيوانات المعالجة بالبرونتوزيل له تأثير مثبط لنمو الجراثيم في الزجاج وهذا يؤكد بأن المستقلب الذي هو **السلفانيل أميد** هو العامل المضاد للجراثيم الصحيح. وبالتالي فإن البرونتوزيل كان مثالاً مبكراً عن **طليعة الدواء prodrug**. يصطنع السلفانيل أميد في المختبر وأصبح أول عامل صنعي مضاد للجراثيم حيث تم إدخاله تحت اسم Septazin وهو فعال ضد مجال واسع من الالتهابات.



استقلاب البرونتوزيل

علاقة البنية بالتأثير **Structure-activity relationships**.

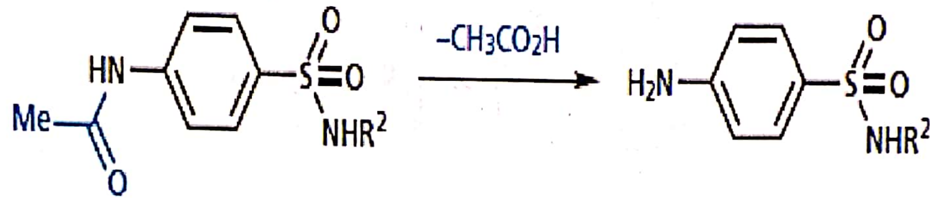
أدى اصطناع عدد كبير من مضاهئات السلفوناميد إلى النتائج التالية:



مضاهئات السلفوناميد المستخدمة في دراسات علاقة البنية بالتأثير

- زمرة البارا أمينو ضرورية من أجل الفعالية ويمكن أن تكون غير متبادلة ($R^1=H$). الاستثناء الوحيد هو أن تكون R^1 هي الأسيل (أي الأميدات). فالأميدات بذاتها غير فعالة لكنها يمكن أن تستقلب في الجسم لتولد المركب الفعال، ولذلك فمن الممكن استخدام الأميدات كطلائع أدوية.
- الحلقة العطرية والزمرة الوظيفية للسلفوناميد مطلوبتان.
- يجب أن ترتبط كل من زمرة السلفوناميد وزمرة الأمينو بالحلقة العطرية بشكل مباشر.
- يجب أن تكون الحلقة العطرية متبادلة في الموقع بارا حصراً. البدائل الإضافية تلغي الفعالية لأسباب فراغية.
- يجب أن يكون النتروجين في السلفوناميد أولياً أو ثانوياً.
- R^2 هو الجذر الوحيد الذي يمكن أن يتغير في السلفوناميدات.



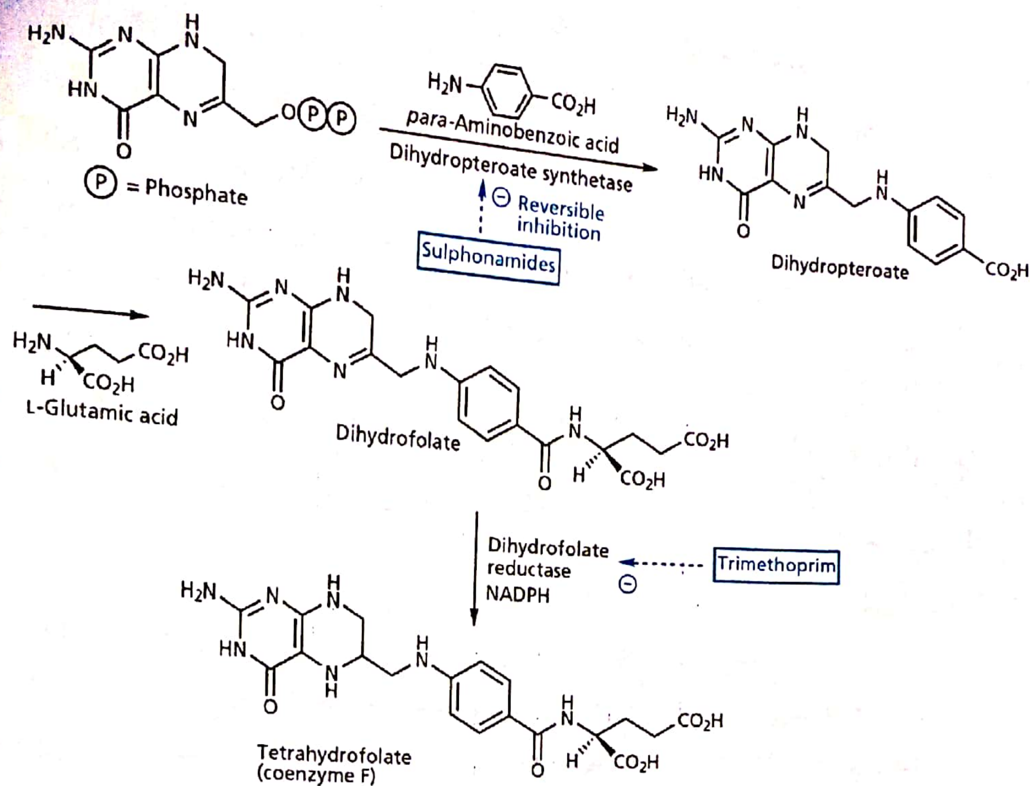


استقلاب زمرة -N أسيل لتوليد السلفوناميد الفعال

آلية التأثير *Mechanism of action*:

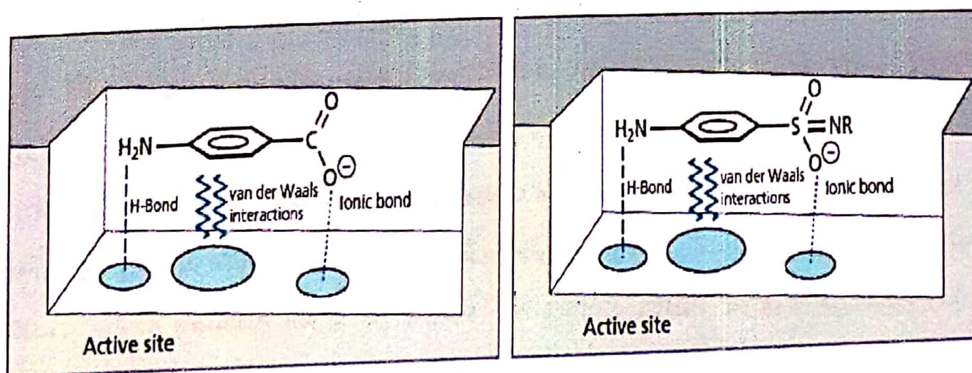
تعمل السلفوناميدات كمثبطات تنافسية لأنزيم **الديهيدرو بتيروات سينثيتاز** وتثبط الاصطناع الحيوي **لرباعي هيدرو الفولات** في الخلايا الجرثومية. يعتبر رباعي هيدرو الفولات مهما في كل من الخلايا البشرية والجرثومية كونه تميم أنزيمي يقدم وحدات كربون واحدة لاصطناع البيريميدينات الضرورية من أجل اصطناع الـDNA. وإذا تم منع اصطناع الـDNA والبيريميدين فإنه لا يمكن للخلية أن تنمو وتنقسم.

تعمل السلفوناميدات كمثبطات عن طريق محاكاة **حمض البارا أمينو بنزوئيك** (PABA) وهو أحد الركازات الطبيعية **لأنزيم ديهيدرو بتيروات سينثيتاز**. جزيئة السلفوناميد مشابهة بما يكفي في البنية للـPABA لدرجة أن الأنزيم يتوهم فيستقبلها ضمن موقعه الفعال. وحالما تقوم بالارتباط فإنها تمنع -PABA من الارتباط. ونتيجة لذلك لا يتم اصطناع ديهيدر بتيروات. تعتبر السلفوناميدات مثبطات أنزيم تنافسية وبالتالي فإن تثبيطها قابل للعكس reversible. وهذا يتوضح بعضويات محددة مثل العنقوديات والمكورات الرئوية والمكورات البنية التي يمكن أن تكتسب مقاومة باصطناع المزيد من PABA. وكلما زادت PABA الموجودة في الخلية كلما تمكنت من المنافسة بفعالية أكبر مع مثبط السلفوناميد ليصل موقع تأثير الأنزيم. وفي مثل هذه الحالات يجب زيادة مستويات جرعة السلفوناميد لتعيد نفس المستوى من التثبيط. يمكن للمقاومة تجاه السلفوناميدات أن ترتفع أيضاً بالطفرات التي تعدل الأنزيم الهدف كتلك التي تمتلك إلفة أقل تجاه السلفوناميدات أو بتناقص نفوذية غشاء الخلية تجاه السلفوناميد.



مخطط يوضح آلية تأثير السلفوناميدات

نلاحظ أن السلفوناميدات لا تقتل الخلايا الجرثومية بشكل فعال، لكنها تمنع على أية حال نمو الخلايا وتكاثرها، وهذا يعطي أجهزة الدفاع الذاتية للجسم الوقت الكافي للتعامل مع مصادرها وطردها من الجسم. العوامل المضادة للجراثيم التي تثبط نمو الخلية تصنف على أنها **كابحة للجراثيم** بينما تصنف العوامل كالبنسلين التي تقتل الخلايا الجرثومية بأنها **قاتلة للجراثيم**. وبما أن السلفوناميدات تعتمد على الجهاز المناعي السليم لإكمال العمل الذي بدأته فإنها ليست مقترحة للمرضى ذوي الجهاز المناعي الضعيف. وهذا يشمل مرضى الإيدز والمرضى الخاضعين للمعالجة الكيماوية للسرطان أو الذين تم نقل أعضاء لهم ويتناولون أدوية مثبطة للمناعة.



السلفوناميد يمنع PABA من الارتباط عن طريق محاكاة الـPABA

يعود نجاح السلفوناميدات إلى اختلافين استقلابيين أساسيين بين خلايا الثديّات والجرثومية.

- تمتلك الجراثيم أنزيماً مناسباً غير موجود في خلايا الثدييات.
- تفتقر الجراثيم إلى البروتين الناقل الذي يسمح لها باكتساب حمض الفوليك من خارج الخلية.

تأثير الجذر R2 على الحرائك:

تبلغ نسبة تشرد PABA في الدم حوالي ٩٩% فثابتة تشرده PKa تعادل حوالي 6.5 أي أن مشتقات السلفا الأكثر فعالية هي التي تتأين في الوسط الحيوي بمقدار مشابه لـ PABA . تكون مجموعة SO_2 جاذبة للإلكترونات مما يجعل الهيدروجين المرتبط بالنيتروجين حمضياً . تبلغ ثابتة تشرد سفانيل أميد 10.4 وإن استبدال أحد هيدروجينات سلفانيل أميد بحلقة غير متجانسة ساحبة للإلكترونات يزيد من حموضة الهيدروجين الآخر فتزداد الفعالية المضادة للجراثيم ودرجة الانحلال إلا أن الخواص الأنيونية يجب ألا تكون كبيرة جداً حتى لا يؤدي ذلك إلى انخفاض شديد في الكثافة الإلكترونية على مجموعة SO2. ومن خلال هذا المبدأ تم الوصول إلى مركبات ذات تأثير مثالي وحوضة معتدلة مثل مركب **سلفا إيزوكسازول** ذو ثابتة التأين التي تبلغ حوالي ٥.

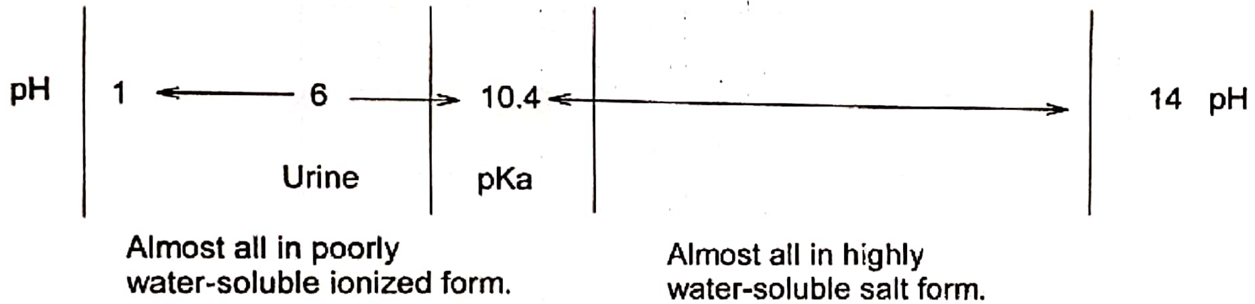


TABLE 6.8 pK_a Values for Clinically Useful Sulfonamides

Sulfonamide	pK_a
Sulfadiazine	6.5
Sulfamerazine	7.1
Sulfamethazine	7.4
Sulfisoxazole	5.0
Sulfamethoxazole	6.1

في مضاهئات السلفانيل أميد يكون R^2 غالباً متغيراً باستخدام البنى العطرية أو الحلقات غير المتجانسة والتي تؤثر على مدى ارتباط الدواء ببروتين البلازما أيضاً، وهذا يتحكم بدوره بالمستويات الدموية وزمن الدواء. وبالتالي فإن الدواء الذي يرتبط بقوة ببروتين البلازما سوف يتحرر ببطء بالدوران البلازمي وسوف يستمر فترة أطول. يمكن لـR^2 أن يؤثر على انحلالية السلفوناميدات أيضاً. وبالتالي فإن التغيرات في R^2 تؤثر على حرائك الدواء أكثر من آلية تأثيره.

تصنيف السلفوناميدات الصادة للجراثيم:

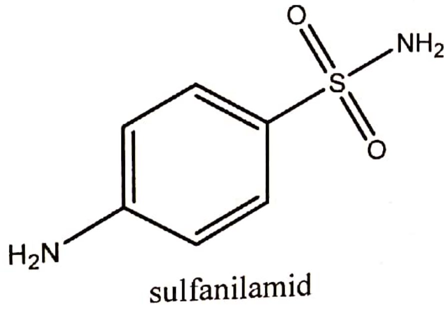
تصنف بناء على حسب خواصها العامة والامتصاص إلى ما يلي:

١ ـ السلفوناميدات التقليدية:

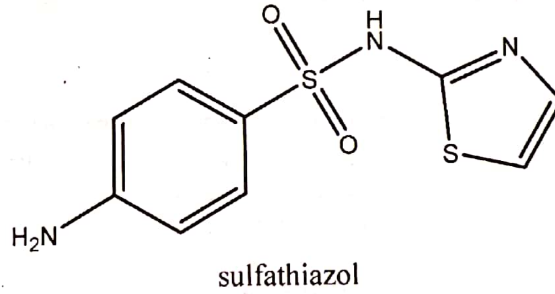
تتميز بسرعة إطراحها من العضوية وحموضتها العالية مما يساعد في تحضير أملاح أساسية تستعمل حقناً .

يخضع سلفاكارباميد للأستلة بشكل بطيء مما يؤدي لإطراحه دون تغيير ولذلك لا يزال يستعمل في التهابات المجاري البولية.

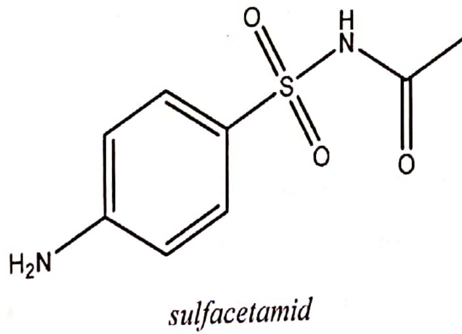
اسم المركب	زمن نصف الإطراح/ساعة
سلفانيل أميد	٩
سلفاتيازول	٤
سلفاكارباميد	٣
سلفاسيتاميد	٦



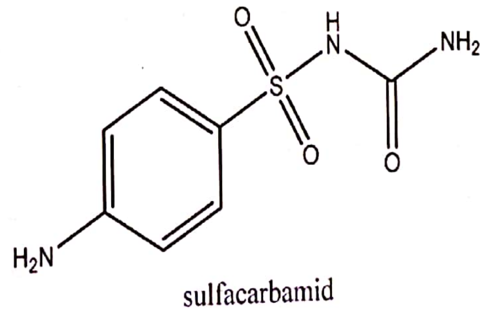
sulfanilamid



sulfathiazol



sulfacetamid

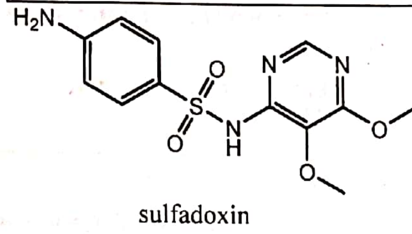


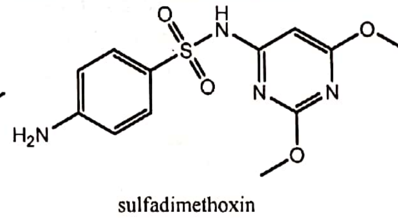
sulfacarbamid

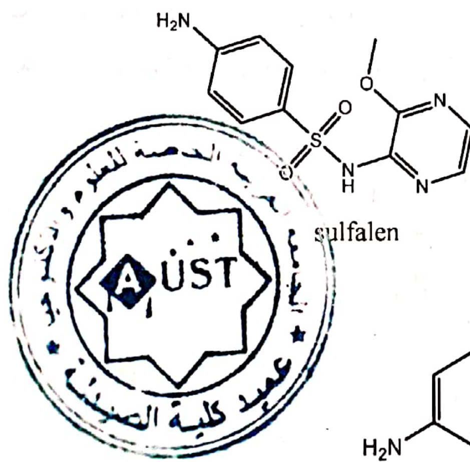
٢ ـ السلفوناميدات المديدة:

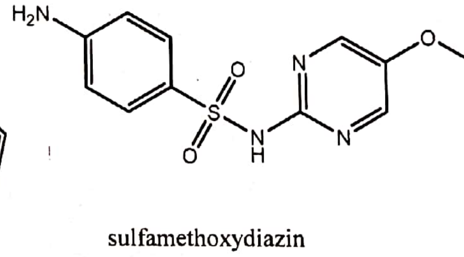
تتميز باحتواءها على حلقة غير متجانسة وترتبط في معظم الأحيان بجذر ميتيل أو ميتوكسي وتتميز بطول عمر النصف والإطراح البطيء:

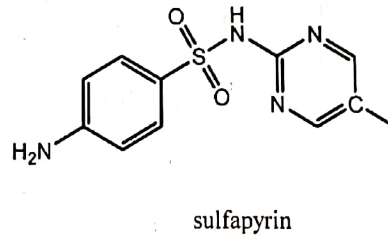
اسم المركب	زمن نصف الإطراح/ساعة
سلفا ديميتوكسين	٣٥-٤٠
سلفابيرين	٣٥-٤٠
سلفاميتوكسي ديازين	٣٦-٤٨
سلفالين	١٥٠
سلفادوكسين	١٥٠


sulfadoxin


sulfadimethoxin

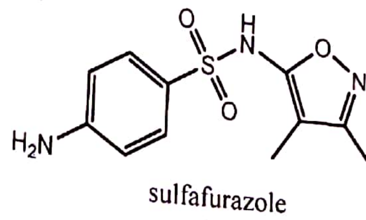

sulfalen


sulfamethoxydiazin


sulfapyrin

٣- السلفوناميدات سهلة الامتصاص:

تعتبر سهلة الانحلال وذات امتصاص سريع، تستعمل في علاج انتانات الجهاز البولي مثل سلفافورازول الذي يحوي حلقة لامتجانسة ويبلغ زمن نصف الإطراج ٦-٧ ساعات.



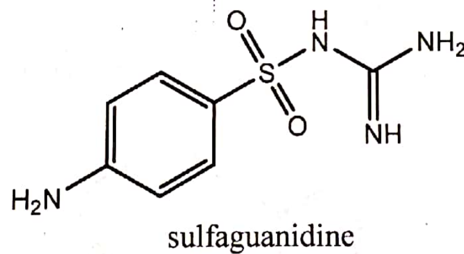
sulfafurazole

TABLE 6.9 Characteristics of Absorbable Short- and Intermediate-Acting Sulfonamides

Sulfonamide	Half-Life	Oral Absorption
Sulfisoxazole	Short (6 hours)	Prompt (peak levels in 1–4 hours)
Sulfamethizole	Short (9 hours)	Prompt
Sulfadiazine	Intermediate (10–17 hours)	Slow (peak levels in 4–8 hours)
Sulfamethoxazole	Intermediate (10–12 hours)	Slow
Sulfadoxine	Long (7–9 days)	Intermediate
Pyrimidine		
Trimethoprim	Intermediate (11 hours)	Prompt

٤ - السلفوناميدات صعبة الامتصاص:

تتميز بصعوبة الامتصاص وتتمتع بأهمية في الاستعمالات الموضعية عقب العمليات الجراحية والإنتانات المعوية مثل سلفاغوانيدين ومشتقات سلفاثيازول.

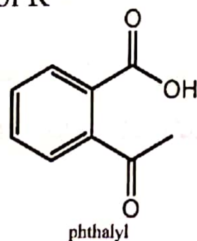


sulfaguanidine

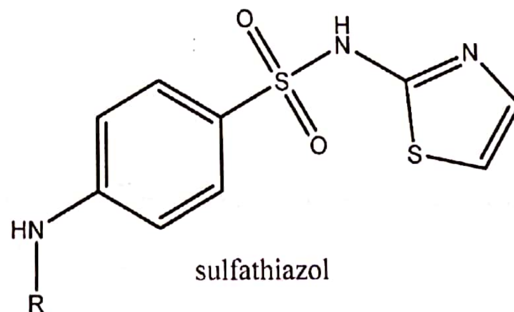
Sulfathiazol R= H

formosulfathiazol R= H-CO-

phtalylsulfathiazol R=



phthalyl



sulfathiazol

سكسينيل السلفاتيازول أيضاً هو طليعة السلفاتيازول. يحتوي شطر السكسينيل على زمرة حمضية مما يعني أنه طليعة الدواء يتشرد في الأوسط القلوية الخفيفة في الأمعاء. ونتيجة لذلك فإنها لا تمتص في الدوران الدموي ويحتفظ بها في الأمعاء. الحلمهة الأنزيمية البطيئة لزمرة السكسينيل هذه يحرر بعد ذلك السلفاتيازول الفعال عند الحاجة إليه. لقد أعطى متبادل البنزوئيل على نتروجين الأنيلين طليعة دواء فعالة، يتم امتصاصه بشكل ضعيف عبر جدار الأمعاء كونه شديد الكره للماء. ويمكن استخدامه بنفس الطريقة.

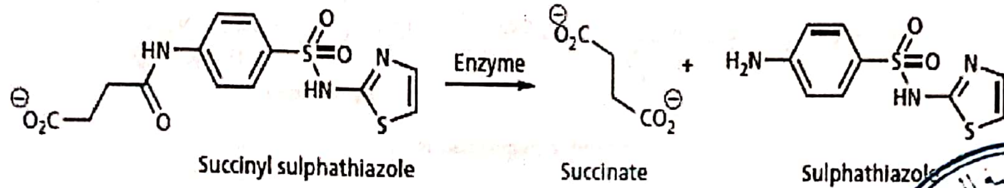


FIGURE 1 Succinyl sulphathiazole is a prodrug of sulphathiazole.



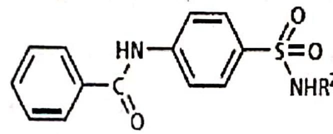


FIGURE 2 Substitution on the aniline nitrogen with benzoyl groups.

مضاهئات السلفوناميدات ذات السمية المخفضة:

تتم أستلة الزمرة الأمينية الأولية من السلفوناميدات في الجسم معطية الأميد الموافق، والأميدات الناتجة تقلل من الانحلالية مما يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات سمية. فالمستقلب المتشكل من **السلفاتيازول** (من أوائل السلفوناميدات) على سبيل المثال قليل الانحلالية ويمكن أن يكون قاتلاً إذا أغلقت النبيبات الكلويه. من المثير للاهتمام ملاحظة أن اليابانيين والصينيين على سبيل المثال يستقلبون السلفاتيازول بشكل أسرع من الأمريكيين، ولذلك فهم أكثر عرضة للتأثيرات السمية.

لقد تم التغلب على مشاكل الانحلالية باستبدال حلقة التيازول في السلفاتيازول بحلقة البيريميدين لتعطي **السلفاديازين**. سبب تحسن الانحلالية هو حمضية بروتون NH السلفوناميد. في السلفاتيازول لا يكون هذا البروتون شديد الحمضية (pK_a مرتفع). ولذلك فإن السلفاتيازول ومستقلبه غير متشرد غالباً في pH الدم. إن استبدال حلقة التيازول بحلقة البيريميدن الأكثر سحباً للإلكترون يزيد من حمضية بروتون الـNH بتثبيت الشاردة الناتجة. ولذلك فإن السلفاديازين ومستقلبه يتشردان بشكل ملحوظ في pH الدم. ونتيجة لذلك فإنه أكثر انحلالية وأقل سمية. لقد وجد أيضاً أن السلفاديازين أكثر فعالية من السلفاتيازول وتم استبداله لاحقاً في العلاج. لا يزال كريم سلفاديازين الفضة يستخدم موضعياً للوقاية من التهابات الحروق بالرغم من أن شوارد الفضة هي التي تعطي التأثير المضاد للجراثيم فعلاً.

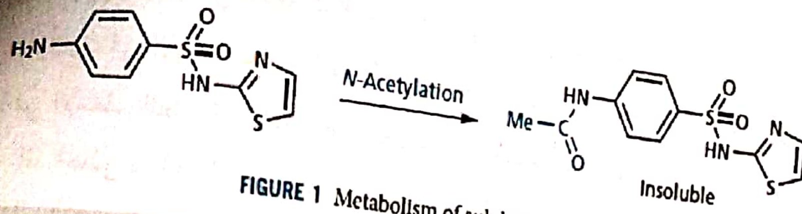


FIGURE 1 Metabolism of sulphathiazole.

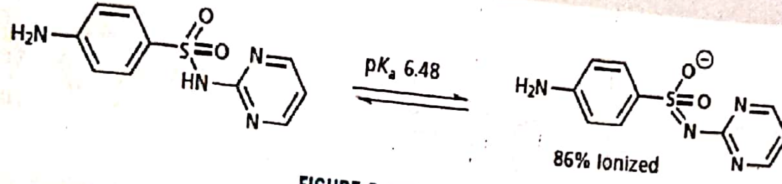
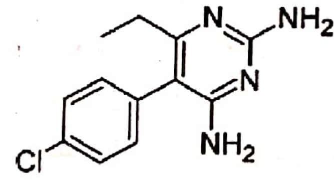
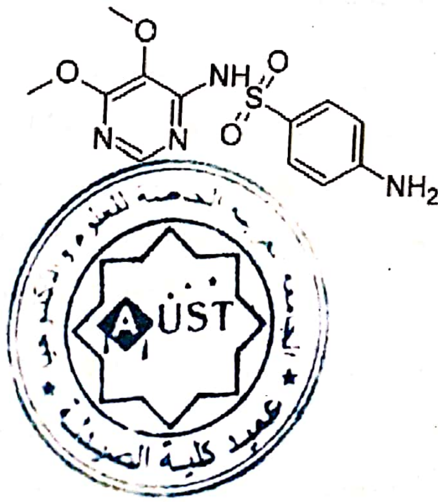


FIGURE 2 Sulphadiazine.

تطبيقات السلفوناميدات *Applications of sulfonamides:*

لقد حلت البنسلينات بشكل كبير محل السلفوناميدات إلا أنه قد تجدد الاهتمام بها مع اكتشاف "جيل" جديد من السلفوناميدات طويلة المفعول. أحد الأمثلة عن هذا الجيل الجديد هو **السلفادوكسين** الثابت جداً في الجسم والذي يحتاج الفرد إلى جرعة وحيدة منه كل أسبوع. تدعى موالفة السلفادوكسين مع **البيريميتامين** باسم **فانيسدار** fanisdar ويستخدم لمعالجة الملاريا أو للوقاية منها عند السفر إلى مناطق موبوءة ولا سيما عند وجود مقاومة تجاه كلوروكين.



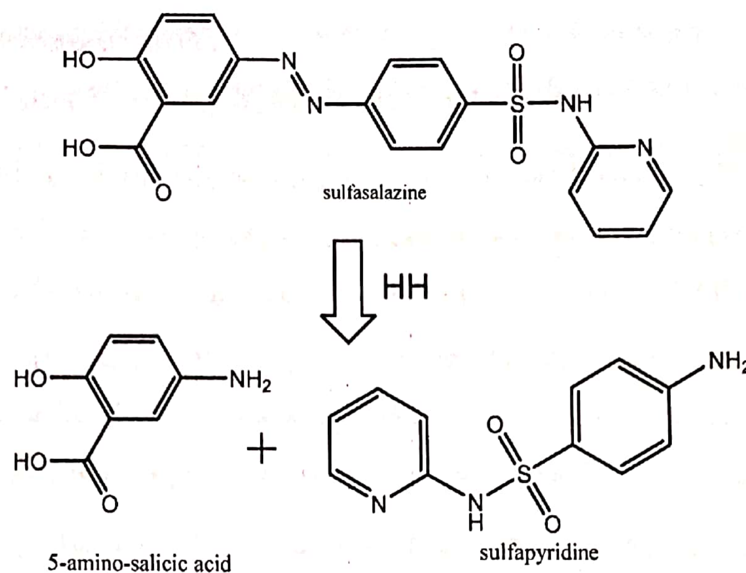


السلفادوكسين والبيريميتامين

تمتلك مركبات السلفا حالياً التطبيقات التالية في الطب:

- معالجة التهابات الجهاز البولي
- الغسولات العينية
- معالجة التهابات الأغشية المخاطية
- معالجة التهابات الأمعاء.

يستخدم السلفاسالازين لعلاج التهاب الكولون التقرحي وهنا يجب كون المركب ضعيف الامتصاص. نلاحظ عياب المجموعة الأمينية الحرة مما يعني أنه طليعة دواء ويجب ان يتحول بالإرحاع بواسطة جراثيم الأمعاء لشكله الفعال خيث يعطي سلفابيريدين و 5 أمينو حمض الصفصاف.



يبين الجدول التالي الستعمالات الشائعة لمركبات السلفا:

Disease/Infection	Sulfonamides Commonly Used
Relatively Common Use	
Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Treatment and prophylaxis of cerebral toxoplasmosis	Pyrimethamine-sulfadiazine
First attack of urinary tract infection	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Burn therapy: prevention and treatment of bacterial infection	Silver sulfadiazine and mafenide
Conjunctivitis and related superficial ocular infections	Sodium sulfacetamide
Chloroquine-resistant malaria (Chapter 9)	Combinations with quinine, others Sulfadoxine Sulfalene
Less Common Infections/Diseases	***Drugs of Choice or Alternates***
Nocardiosis	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Severe traveler's diarrhea	Trimethoprim-sulfamethoxasole
Meningococcal infections	Sulfonamides, only if proved to be sulfonamide sensitive; otherwise, penicillin G, ampicillin, or (for penicillin-allergic patients) chloramphenicol should be used
Generally Not Useful	
Streptococcal infections	Most are resistant to sulfonamides
Prophylaxis of recurrent rheumatic fever	Most are resistant to sulfonamides
Other bacterial infections	The low cost of penicillin and the widespread resistance to sulfonamides limit their use; sulfonamides are still used in a few countries
Vaginal infections	The FDA and USP-DI find no evidence of efficacy
Reduction of bowel flora	Effectiveness not established
Ulcerative colitis	Corticosteroid therapy often preferred Relapses common with sulfonamides Salicylazosulfapyridine Side effects of the sulfanilamides sometimes mimic ulcerative colitis

التريميتوبريم *Trimethoprim*:

موافقة الـ FDA عام ١٩٨٠ ويمكن استخدامه دون مشاركة مع SMX

التريميتوبريم TMP هو بنية ثنائي أمينو البيريميدين الفعالة فموياً التي تمت المصادقة عليها لتكون مضاد جراثيم عالي الانتقائية، وعامل مضاد للملاريا. وهي تؤثر على **ريدوكتاز ثنائي هيدرو الفولات** وهو الأنزيم الذي يقوم بتحويل ثنائي هيدرو الفولات إلى رباعي هيدرو فولات، مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع الـDNA ونمو الخلية.

ريدوكتاز ثنائي هيدرو الفولات موجود في الخلايا الثديية وكذلك في الخلايا الجرثومية لكن الطفرات عبر ملايين السنين قد أدت إلى اختلاف ملحوظ في البنية بين الأنزيمين ولذلك فإن التريميتوبريم يعرف ويثبط الأنزيم الجرثومي بشكل أقوى. وفي الحقيقة فإن التريميتوبريم أكثر فعالية بمئة ألف مرة في الإنزيم الجرثومي.

يعطى التريميتوبريم غالباً بالمشاركة مع السلفوناميد **السلفاميتوكسازول SMX** في محضر يدعى باسم **الكوتريموكسازول**. يثبط السلفوناميد اندماج الـPABA ضمن ثنائي هيدرو بتيروات بينما يثبط التريميتوبريم أنزيم ريدوكتاز ثنائي هيدرو الفولات. ولذلك فإنه يتم تثبيط أنزيمين في طريق اصطناع حيوي واحد. وهذه طريقة فعالة جداً في تثبيط طريق الاصطناع الحيوي وتمتلك ميزة أن جرعات الدوائين تصبح أقل لتبقى في المستوى الآمن. وللحصول على نفس المستوى من التثبيط باستخدام دواء مفرد فإن مستوى الجرعة يجب أن يكون أعلى بكثير مما يؤدي إلى تأثيرات جانبية محتملة. وهذه الطريقة توصف بأنها "**الحجب المتوالي**" **sequential blocking.**

لقد لوحظ وجود مقاومة تجاه التريميتوبريم في ذراري الإشريكية القولونية التي تنتج نوعاً جديداً من الأنزيم الهدف الذي يمتلك فعالية أقل تجاه الدواء.

الكشف والمعايرة:

تكشف المجموعة الامينية الاولية العطرية بتفاعل الديأزة

تكشف نواة البنزن بالتفاعل مع ماء البروم حيث يزول لون البروم.

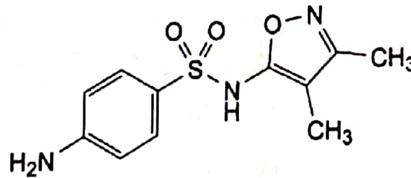
يكشف الكبريت بالاكسدة بالماء الاوكسجيني الكثيف بوجود حمض الكبريت وهنا تترسب الكبريتات الناتجة بالباريوم.

يعتبر طيف ما تحت الأحمر بمثابة البصمة لكل مركب.

١ـ المعايرة في وسط لامائي



(sulfisoxazol) Sulfafurazol



$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ **267.3**

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 50 ml of **acetone** R. Titrate with 0.1 M **tetrabutylammonium hydroxide** using a 4 g/l solution **of thymol blue** R in methanol R as indicator.

1 ml of 0.1 M tetrabutylammonium hydroxide is equivalent to 26.73 mg of $C_{11}H_{13}N_3O_3S$.

معايرة لحمض ضعيف في وسط لا مائي

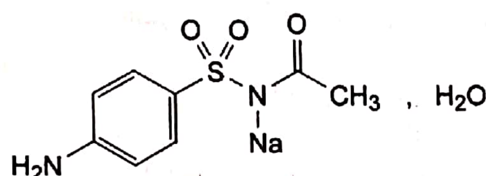
الاسيتون: مذيب محب للبروتون يزيد من حموضة المركب

تترابوتيل هيدروكسيد كاشف.

٢- معايرات الديأزة:

المبدأ: تحويل الأمين العطري الأولي إلى ملح ديازونيوم باستخدام نتريت الصوديوم المحمض $NaNO_2$ ، يضاف قليل من اليوديد إلى مزيج المعايرة و عند انتهاء التفاعل فإن اول قطرة من زيادة حمض النتروز تقلب اليوديد إلى يود حر (هلامة النشا).

مثال سلفاسيتاميد (ضمن القطورات العينية):



ASSAY

Dissolve 0.500 g in a mixture of 50 ml of water R and 20 ml of dilute hydrochloric acid R. Cool the solution in iced water and carry out the determination of **primary aromatic amino-nitrogen** (2.5.8), determining the **end-point electrometrically**.

1 ml of 0.1 M sodium nitrite is equivalent to 23.62 mg of $C_8H_9N_2NaO_3S$

٣- مقياس البروم:

وهنا يتفاوت المكافئ من جزيئة سلفا لأخرى (يحتاج سلفاغوانيدين لأربع ذرات بروم أما سلفاثيازول لست)

٤- الطريقة اللونية:

تعطي مركبات السلفا مشتقات الأزو الملونة وهنا نحسب التركيز بتحضير سلسلة عيارية.



السلفاميدات خافضات سكر الدم وأدوية السكري الفموية الأخرى

تتضمن:

١- مجموعة سلفا تيا دي آزول *Sulfathiadiazoles*

٢- مجموعة سلفونيل ألكيل يوريا

٣- مجموعة الغلينيدات

٤- مجموعة ثيازوليدين دي أون

٥- مجموعة ثنائيات الغوانيد

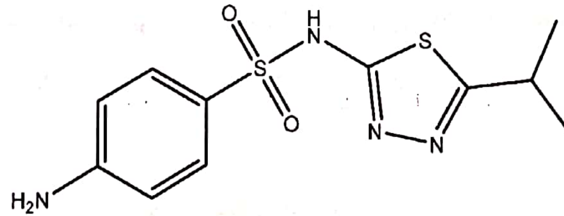
٦- مثبطات أنزيم ألفا غلوكوزيداز

٧- مجموعة مثبطات دي ببتيديل ببتيداز ٤

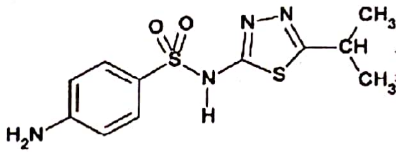
٨- مثبطات الناقل المشترك للغلوكوز والصوديوم Selective Sodium- Glucose Transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors

مقدمة:

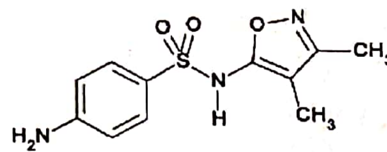
لقد تم اكتشاف السلفاميدات ذات التأثير الخافض لسكر الدم بالصدفة فقد لوحظ منذ أربعينات القرن الماضي بأن المركب : بارا امينو بنزين سلفوناميدو -٢ ايزوبروبيل -٥ ثيا دي أزول ١،٣،٥ لا يتمتع بفعالية ضد عصيات التيفية بل أبدى أعراضاً مشتبهة لتلك الناتجة عن إعطاء مقدار كبير من الأنسولين أي أعرض هبوط سكر الدم *Hypoglycemia*.



4-amino-*N*-(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide



was used to treat typhoid fever (1940s);
(high incidence of hypoglycemia
side effect, sometimes fatal)

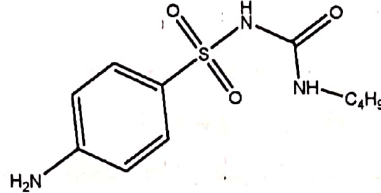


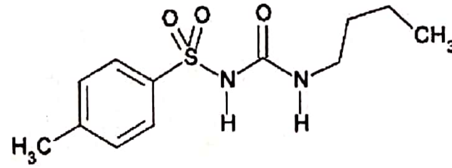
sulfisoxazole
(a "sulfa drug" antibiotic;
hypoglycemia side effect rare)

ومنذ ذلك الوقت بدأت الأبحاث تتجه نحو مشتقات نواة ثيا دي أزول السلفاميدية وتبين أن بعض المشتقات المتبادلة في الموضع ٥ مع جذر يحتوي أكثر من ٣ ذرات كربون يملك خواصاً خافضة لسكر الدم.

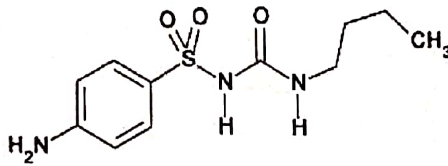
وبشكل مستقل عما سبق لوحظ وبالصدفة في عام ١٩٥٤ أثناء البحث عن مركبات سلفا مضاد للمكورات العنقودية بأن أحدها وهو من مشتقات سلفونيل يوريا sulfonylurea أدى إلى انخفاض سكر الدم لدى معالجة المصابين بالعنقوديات، وعند إعطائه للمصابين بزيادة سكر الدم تبين بأنه يمتلك مقدرة على خفض سكر الدم.
هذا المركب يدعى : بارا أمينو بنزين سلفونيل-١ بوتيل -٣ يوريا.







tolbutamide
(first-generation hypoglycemic agent,
marketed 1956 (Ger.), 1961 (USA),
still on market)



carbutamide
(early hypoglycemic agent,
marketed 1956 (Ger.),
demarketed by 1960
due to toxicities, especially
to bone marrow)

ومنذ عام ١٩٥٥ بدأ عصر المركبات السلفاميدية الخافضة لسكر الدم الفموية ثم ظهرت مجموعة ثنائية الغوانيد وأدخلت حديثاً مجموعة ثيازوليدين دي اون ومثبطات ألفاغلوكوزيداز ومن ثم الغليبتينات عام ٢٠٠٨ والغليفلوزونات عام ٢٠١٤.

إن مجموعتي سلفاتيا دي أزول وسلفونيل يوريا فعالة عبر الفم وتكمن آلية تأثيرها في تحريض خلايا بيتا في جزر لانغرهانس بالبنكرياس وهذا يتطلب أن يكون جزء من البنكرياس بحالة نشطة.

استعمالات عامة:

تستعمل في السكري المترافق مع السمنة أي السكري من النمط الثاني type 2 (غير المعتمد على الأنسولين non Insulin dependent) والذي يصيب الإنسان بعد الأربعين. إن المرور من معالجة أنسولينية إلى سلفاميدية يتوجب الحذر الشديد فهذه المركبات لا تفيد في الداء السكري من النمط الأول type 1 والذي يترافق مع حماض كيتوني كما أنها غير فعالة في معالجة السكري لدى الأطفال.

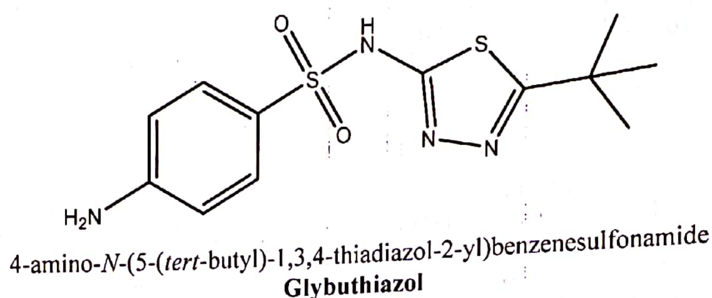
عادة ما تبدأ المعالجة بجرعة هجومية ثم جرعات داعمة ويتم تحديد الجرعة بناء على سكر الدم. يعتبر تحمل هذه المركبات جيداً ولكنها قد تسبب اضطرابات كبدية ونقص في الكريات البيض كما لا يجوز إعطاء بعضها للحامل كونها ذات تأثير مشوه للأجنة teratogenesis مثل تولبوتاميد وكاربوتاميد.

تتمتع المركبات الجاوية على زمرة أمينية بموضع بارا بفعل مضاد للجراثيم إلا أن الجرعة المستعملة لعلاج السكري لا تؤثر على الزمرة المعوية الطبيعية.

١- مجموعة سلفا ثيا دي أزول

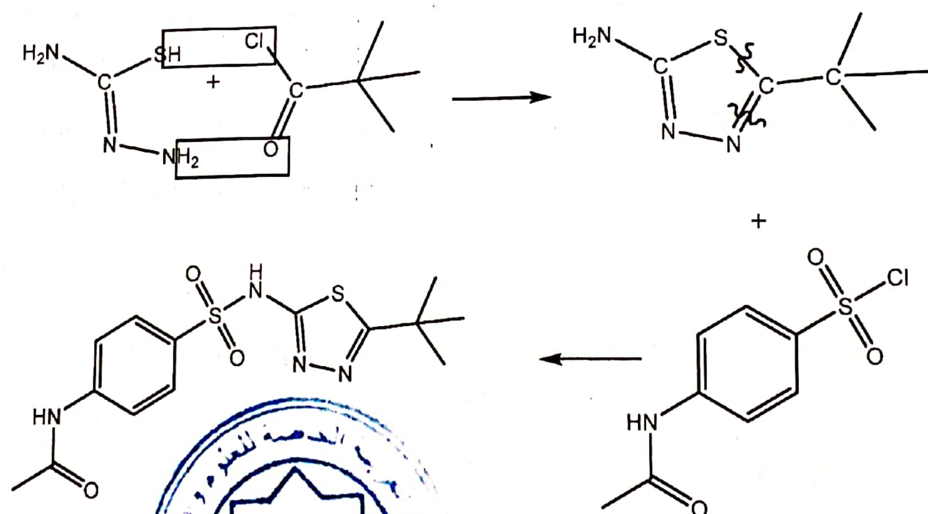
مشتق سلفاميدي يحوي نواة thiadiazole متبادلة في الكربون ٥ بجذور الكيلية وأهم مشتقاتها هو غليبوثيازول:

من الضروري معرفة الاسم الكيميائي وذلك لضرورة معرفة الزمر الوظيفية عند التعرف على المركبات بمطيافية ما تحت الأحمر ولضرورات الاصطناع العضوي ولكن يستخدم الاسم الشائع المعتمد لسهولته وذلك عند الحديث عن الاستعمالات العلاجية والمقايسة. يعطى غليبوثيازول بجرعة هجومية ٢-٣ غ ومن ثم جرعات داعمة.

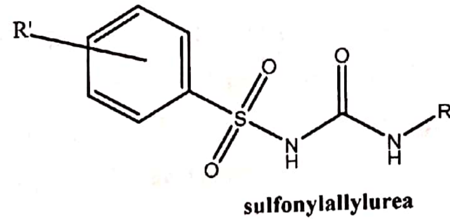


4-amino-*N*-(5-(*tert*-butyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide
Glybuthiazol

يتم اصطناع نواة ثيا دي أزول من تكاثف ثيو سيمي كاربازيد مع كلوريد حمض بيفاليك ومن ثم يعالج المشتق الناتج مع بارا أسيتيل أمينو بنزين سلفونيل كلوريد والحلمهة فنحصل على غليبوثيازول:

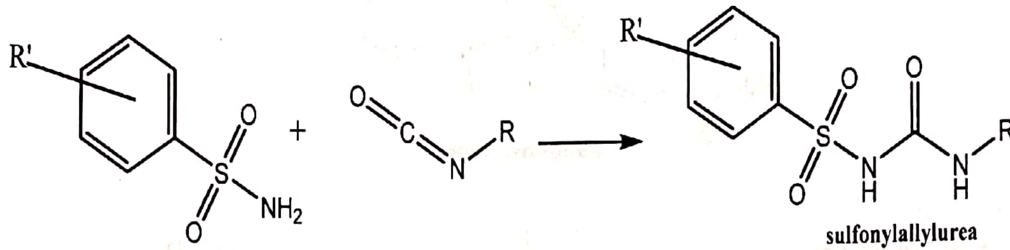


٢- مجموعة سلفونيل ألكيل يوريا

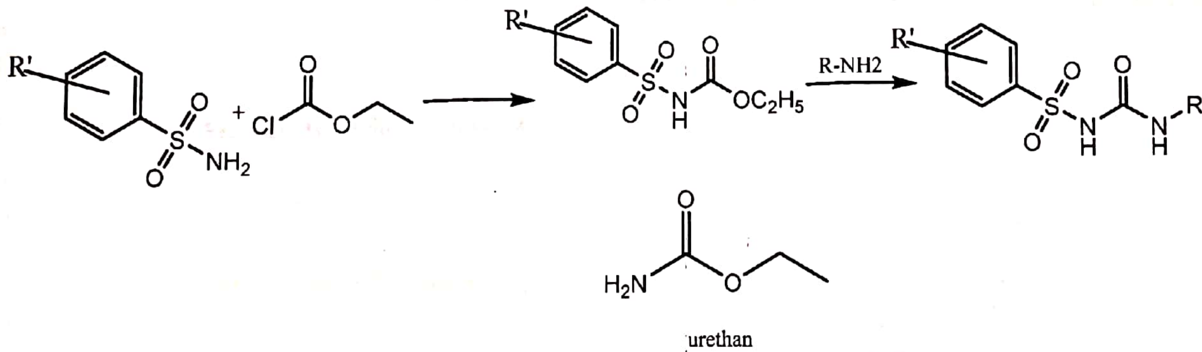


تحضر بطريقتين:

١- الطريقة الأولى :تحضير المشتق الألكيلي لليوريا بتكاثف الأمينات مع إيزوسيانات الألكيل أو حمض إيزوسيانيك ومن ثم معالجة المشتق الألكيلي لليوريا مع مشتق سلفاميدي، ويمكن أن يتفاعل إيزوسيانات الألكيل مع مشتق سلفاميدي.



٢- الطريقة الثانية: معالجة مشتق سلفاميدي للأوريتان مع الأمينات.

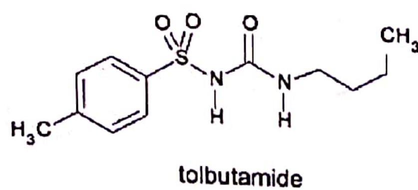


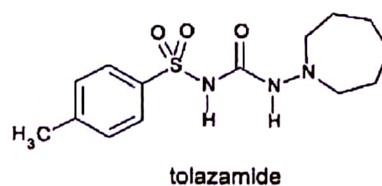
تضم مجموعة سلفونيل ألكيل يوريا ثلاثة أجيال:

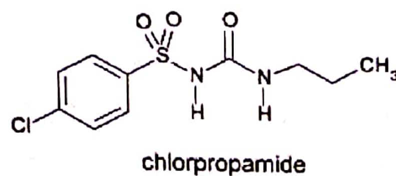
الجيل الأول: Tolbutamide, Carbutamide, Gliclazide, Chlorpropamide , glyhyxylamide.....

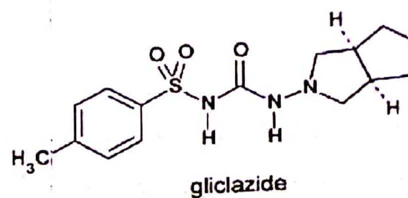
الجيل الثاني: glibenclamide (Glyburide), Glipizide

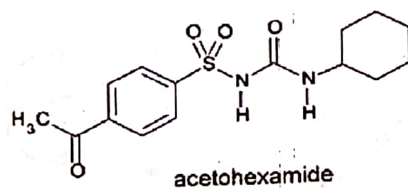
الجيل الثالث: Glimpiride

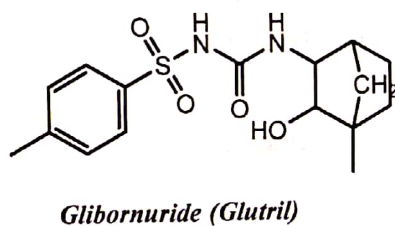

tolbutamide

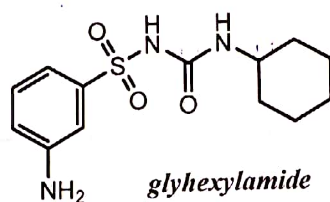

tolazamide

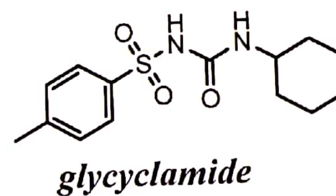

chlorpropamide


gliclazide


acetohexamide

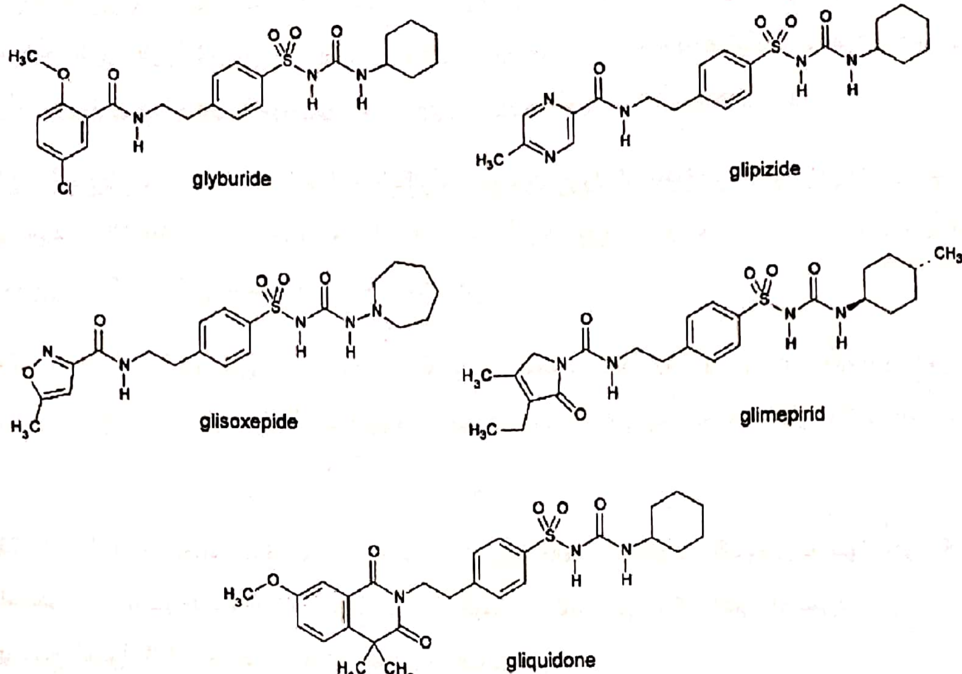

Glibornuride (Glutril)


glyhexylamide


glycyclamide

الجيل الأول من مركبات سلفونيل يوريا





الجيل الثاني والثالث من مركبات سلفونيل يوريا

الصفات

الفيزيائية: مساحيق مبلورة بيضاء عديمة الرائحة والطعم ، قليلة الانحلال في الماء والإيتر ، تنحل في الغول والأسيتون.

الكيميائية:

١- الحموضة: إن هيدروجين الوظيفة الأمينية الموجود بين -SO2- و –CO- يعتبر نشيطاً وهذه المركبات تسلك سلوك الحموض أحادية الحموضة وتنحل في القلويات.

٢- التدرك بالحرارة thermic degradation: تعطي بالتسخين مع حمض سلفوريك ٦٠% مركب سلفاميدي و أمين أولي و CO2 ويمكن التحقق من ذاتيتها.

٣- تفاعل الوظيفة الأمينية العطرية الحرة إن وجدت : تفاعل الديأزة Diazotation.

المقايسة:

١- معايرة الأزوت العضوي بطريقة كلدال

٢- معايرة السلفاميدو الحمضية مباشرة من محلولها الغولي بالصود المعاير بوجود مشعر فنول فتالئين.

٣- معايرة الكلور العضوي (كلوربروباميد وغليبيوريد) بعد التكليس وتحويل الكلور العضوي إلى أيوني بطريقة شاربانتييه فولهارد.

الاستعمال: تختلف هذه المركبات بفعاليتها تبعاً للجذر الألكيلي R وتكون الفعالية عظمى عندما يكون مؤلفاً من ٣-٤ ذرات.

نلاحظ بأن جرعة مركبات الجيل الثاني والثالث أقل بكثير من جرعة مركبات الجيل الأول ويعود ذلك للفرق في الفعالية. يتميز غليبينكلاميد بتأثيره القوي وينخفض تركيز سكر الدم بعد إعطائه بثلاث ساعات ويدوم ذلك ١٥ ساعة. يشابه غليبيزيد غليبينكلاميد في تأثيره القوي وقد يدوم تأثيره حتى ٢٤ ساعة.

لا يجوز تناول خافضات السكر الدم الفموية بالتزامن مع ميكونازول أو مضادات الفطور الأزولية بسبب التداخل في مستوى الاستقلاب حيث تثبط مضادات الفطور الأزولية بشكل عام أنزيم CYP المسؤول عن استقلاب خافضات السكر مما قد يتسبب بنوبة انخفاض سكر دم.

يعتبر غليمبيريد مشابهاً إيزوستيراً Isoster للغليبيزيد الحاوي حلقة **بيرازين** إلا أن غليمبيريد يحوي حلقة بيروليدين مع بعض المتبادلات المختلفة ويتميز بجرعته المنخفضة و بسرعة بدء التأثير والذي يدوم حتى ٢٤ ساعة.

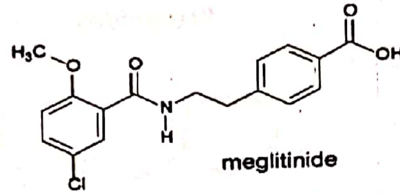
التأثيرات الجانبية: تختلف باختلاف الدواء منها متوسطة كالغثيان والقيء والدوخة وبعضها شديدة كالتحسس واضطرابات الصفيحات واللمفاويات. قد يسبب غليمبيريد نقص في سكر الدم واضطرابات بصرية مؤقتة. ويوضح الجدول التالي جرعة واستقلاب بعض هذ المركبات:

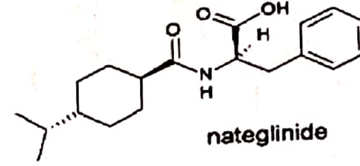
Drug	Protein Binding	Biotransformation	Forms and Dose Range
Tolbutamide	91%–96% hsa[b]	Extensive, CYP2C9[f]	Tablets: 500 mg 250–3,000 mg/day
Acetohexamide	65%–88%[h] hsa	Extensive	Tablets: 250 mg, 500 mg 250–1,500 mg/day
Chlorpropamide	96%[h] hsa	~80%–82% biotransformed CYP2C9(?)[f]	Tablets: 100 mg, 250 mg 100–750 mg/day
Tolazamide	94%, hsa[n] 65%[e]	Extensive[o] Enzymes not reported	Tablets: 100 mg, 200 mg, 500 mg 100–1,000 mg/day
Glipizide	98.4%[p] hsa[h]	~90% biotransformed[r] ~95% biotransformed[h] CYP2C9[f]	Tablets: 5 mg, 10 mg ER tablets: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 2.5–40 mg/day
Glyburide (glibenclamide)	>99%, hsa[b]	Extensive CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4[u]	Tablets: 1.25 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 5 mg, 6 mg 0.75–20 mg/day
Glimepiride	>99.5%[x]	CYP2C9[y,z]	Tablets: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg 1–8 mg/day

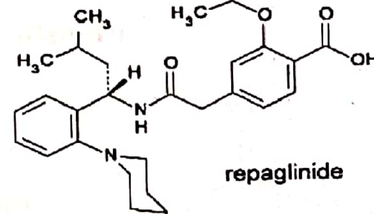
٣- مجموعة الغلينيدات Glinides

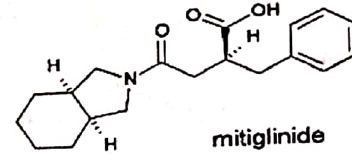
لا تعتبر مجموعة الغلينيدات من مشتقات سلفونيل ألكيل يوريا بل **تمتلك مجموعة كربوكسيل حرة**، تحرض هذه المركبات خلايا بيتا على إفراز الأنسولين وذلك عبر حصر قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP وهذا ما يتسبب بنزع استقطاب غشاء خلايا بيتا ومن ثم تدفق شوارد الكالسيوم لداخل الخلية وتحريضها على إفراز الأنسولين.

تتميز بسرعة إفراز الأنسولين مقارنة مع مركبات سلفونيل الكيل يوريا وبالتالي يجب تناولها مع الوجبة حتى لا تحصل نوبة انخفاض سكر hypoglycemia ، من جهة أخرى لا يدوم تأثيرها طويلاً وبالتالي لا يوجد خطر من انخفاض سكر الدم. يعتبر ريباغلينيد أقوى من غليمبيريد بخمس مرات ويعطى بجرعة 0.5 ملغ في بداية العلاج.



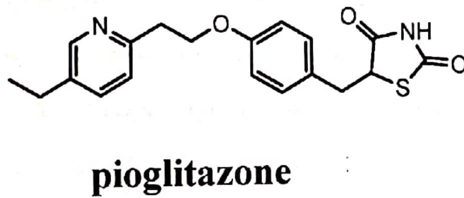




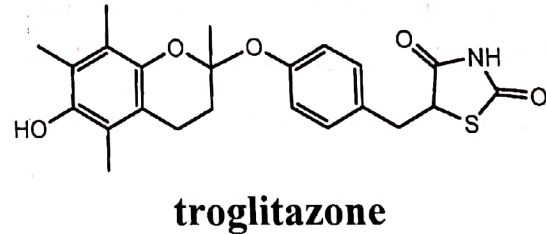


٤- مجموعة مشتقات ثيازوليدين دي أون

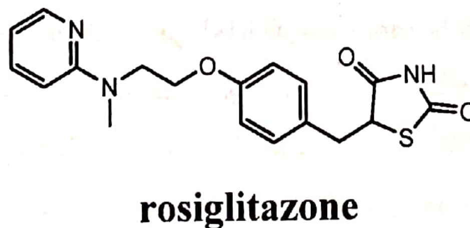
من الأدوية غير السلفاميدية التي أدخلت للمداواة عام ٢٠٠٠. تعود آلية تأثيرها إلى إسواء normalization استقلاب الغوكوز وخفض مقدار الأنسولين اللازم لضبط سكر الدم وتستعمل لعلاج النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين والتي تتطلب أن تكون ١٥ % على الأقل من خلايا بيتا في البنكرياس في حالة نشطة. تكون هذه الأدوية فعالة بوجود الأنسولين حيث تحسن حساسية الخلايا الهدفية للأنسولين بما فيها النسج الشحمية والعضلات الهيكلية والكبد.



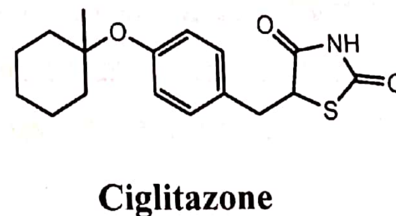
pioglitazone



troglitazone



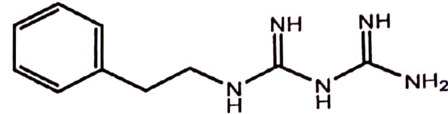
rosiglitazone



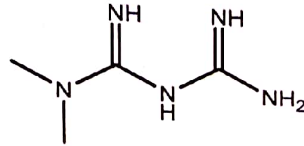
Ciglitazone

يستعمل روزيغليتازون بشكل ملح ماليات منفرداً أو بالمشاركة مع ميتفورمين أو مشتقات سلفونيل ألكيل يوريا أو الأنسولين. ويعطى بجرعة ٤ ملغ وتضبط الجرعة بناء على تحسن ضبط سكر الدم، يمكن أن يسبب تأثيرات جانبية مثل احتباس السوائل واضطرابات كبدية وقلبية.

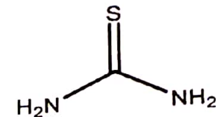
٥- مجموعة ثنائة الغوانيد Biguanides:



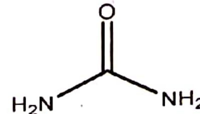
phenformin



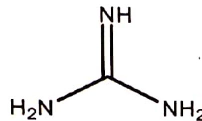
metformin



thiourea



urea



guanidine

تعمل هذه الزمرة على خفض امتصاص السكر من السبيل الهضمي كما أنها تقلل من استحداث السكر gluconeogenesis

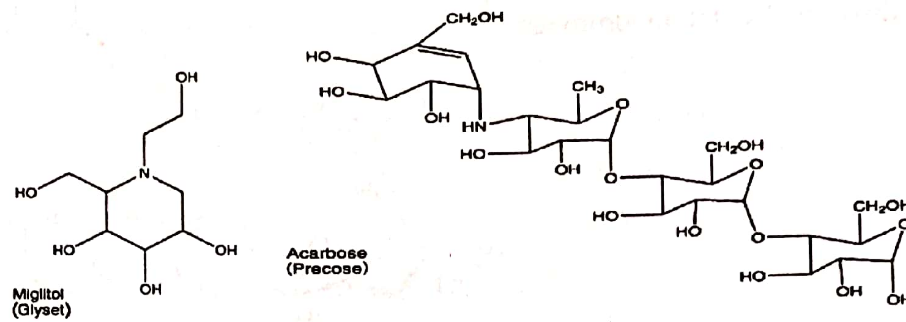
وتزيد قبط الغلوكوز من النسج الشحمية والعضلات. ومما سبق نستنتج أن هذه المركبات لا تعتبر خافضة لسكر الدم hypoglycemic بل مضادة لارتفاع سكر الدم antihyperglycemic وذلك كونها غير قادرة على تحرير الأنسولين وبالتالي فهي تشارك غالباً مع خافضات السكر الفموية من غير السلفون ألكيل يوريا. تم تسويق فينفورمين منذ عام ١٩٥٧ ثم سحب من السوق بسبب إحداثه للحماض اللبني الذي سبب بعض الوفيات. يعطى ميتفورمين لمعالجة السكري للمرضى ذوي السمنة والمقاومة للأنسولين ولا يعطى في حال قصور الكبد والكلية والحماض الكيتوني، وتتراوح جرعته بين 1.6 حتى 2.5 غ. ولا يخلو من بعض التأثيرات الجانبية كالإسهال والغثيان التي تيتم تجنبها بتدرج الجرعة.

٦- مثبطات ألفا غليكوزيداز α glucosidase inhibitors

يتواجد هذا الأنزيم في الحافة الفرشاتية brush border للأمعاء الدقيقة وهو مسؤول عن شطر الكربوهيدرات الواردة من الغذاء مما يسهل امتصاصها. إن تثبيط هذا الأنزيم سيقلل من امتصاص السكريات إلى الدم. تكون القدرة المثبطة أعظمية تجاه غليكوأميلاز ثم مالتاز ثم ديكستراناز. إذاً، لا تحرض هذه الأدوية على إفراز الأنسولين وبالتالي لا يوجد مخاطر انخفاض سكر الدم.

الأكاربوز هو قليل سكاريد يستخلص من بعض المتعضيات الدقيقة Actinoplanes utahensis ويعمل ألفا الغيكوزيداز على حلمهته مما يسبب تثبيط الأنزيم. يقلل الأكاربوز من امتصاص النشاء والديكسترين والسكريات

الثنائية. يستعمل كداعم للحمية الغذائية بمقدار 150 ملغ في اليوم وتزداد حتى 300 ملغ بناء على معايرة السكر في الدم.



ميغليتول هو أيضاً مثبط للأنزيم بحكم التشابه البنيوي مع السكرمما يؤخر امتصاص السكريات المعقدة من الأمعاء.

٧- مجموعة مثبطات دي ببتيديل ببتيداز ٤

يقوم هذا الأنزيم بتخريب هرمون الأنكريتين GLP-1 وGIP، وبالتالي يزداد العمر النصفي لهما، مما يتسبب بتحفيز إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز و كبح إفراز الغلوكاكون وهذا ما يسبب هبوط سكر الدم.

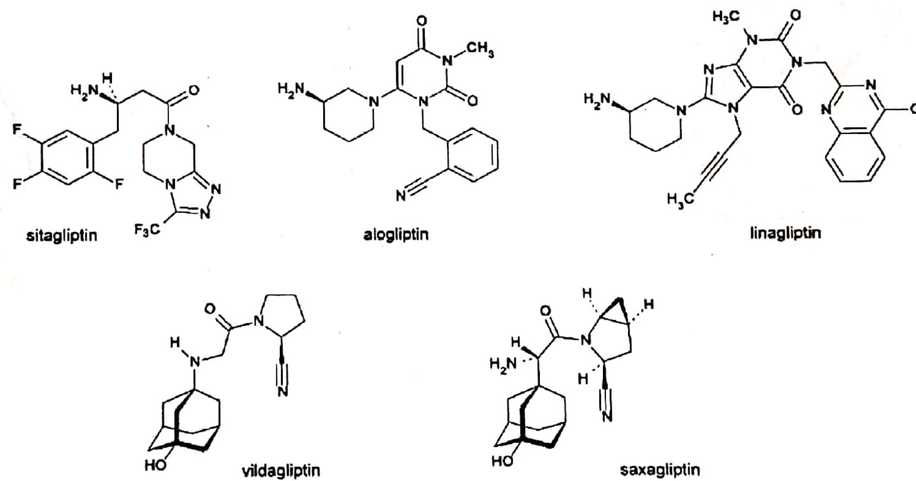


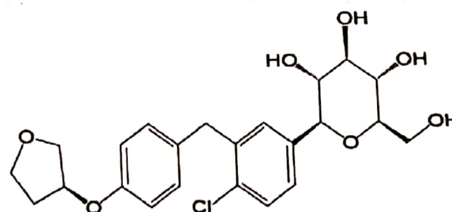
Figure 20.28 ● Structures of DPP-4 inhibitors on the global market or in advanced stages of clinical development.

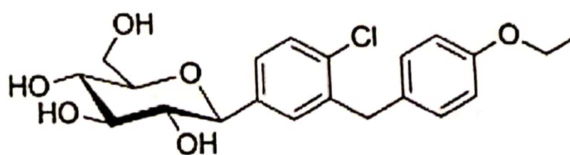
٨- مثبطات الناقل المشترك للغلوكوز والصوديوم Selective Sodium- Glucose Transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors :

آلية تأثيرها منع عودة امتصاص الغلوكوز من الكلية وتعطى وحدها أو بالمشاركة.

وتضم هذه المجموعة الحديثة أفراداً عدة: منها Dapagliflozin و Canagliflozin و Empagliflozin و غيرها.

Empagliflozin
[(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-3-{4-[(S)-(tetrahydro-furan-3-yl)oxy]-benzyl}phenyl)-6- hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4,5-triol





Dapagliflozin





Diuretics المدرّات

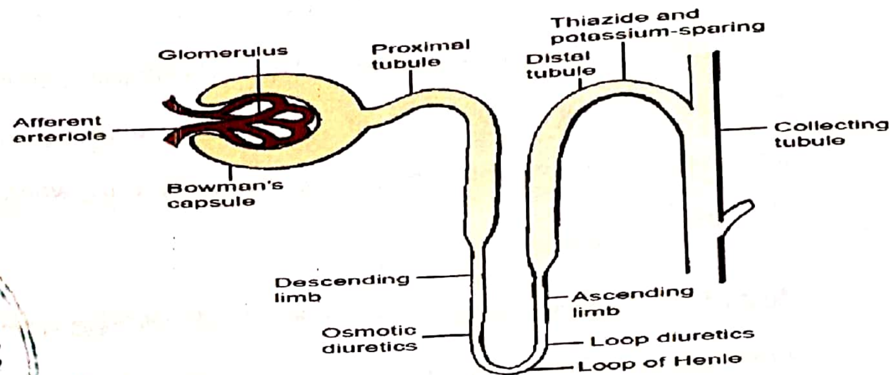
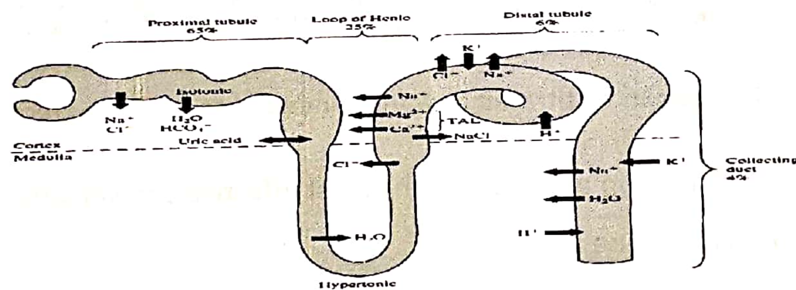




TABLE 21.1 Approximate Electrolyte Content of Body Fluids

Ions	Extracellular Fluid (mEq/L)	Intracellular Fluid (mEq/L)
Cations		10
Sodium	140.0	125
Potassium	4.5	40
Magnesium	1.7	
Anions		10
Bicarbonate	25.0	25
Chloride	100.0	150
Phosphate	3.0	40
Protein	15.0	



Thiazides and related diuretics

- Thiazides and related diuretics are frequently prescribed in the long-term management of heart failure and hypertension.
- They act to decrease reabsorption of sodium, water, chloride, and bicarbonate in the distal convoluted tubule.

- Most sodium is reabsorbed before it reaches the distal convoluted tubule and only a small amount is reabsorbed at this site. Thus, these drugs are not strong diuretics.
- In addition, they are ineffective when immediate diuresis is required (because of their slow onset of action) and relatively ineffective with decreased renal function. They work efficiently only when urine flow is adequate.
- Most of the drugs are excreted unchanged by the kidneys within 3 to 6 hours; some (eg, polythiazide, chlorthalidone) have longer durations of action (48 to 72 hours), attributed to slower excretion.

Loop diuretics

- Loop diuretics inhibit sodium and chloride reabsorption in the ascending limb of the loop of Henle, where reabsorption of most filtered sodium occurs.
- Thus, these potent drugs produce significant diuresis, with their sodium-losing effect up to 10 times greater than that of thiazide diuretics.
- Dosage can be titrated upward as needed to produce greater diuretic effects.
- Overall, loop diuretics are the most effective and versatile diuretics available for clinical use.
- the drugs produce extensive diuresis for short periods, after which the kidney tubules regain their ability to reabsorb sodium.
- Loop diuretics are the diuretics of choice when rapid effects are required (eg, in pulmonary edema) and when renal function is impaired (creatinine clearance < 30 mL/minute).

Potassium-Sparing Diuretics

- Sodium is normally reabsorbed in the distal tubule in exchange for potassium and hydrogen ions.
- Potassium-sparing diuretics act at the distal tubule to decrease sodium reabsorption and potassium excretion.
- spironolactone, an aldosterone antagonist: Aldosterone is a hormone secreted by the adrenal cortex. It promotes retention of sodium and water and excretion of potassium by stimulating the sodium–potassium exchange mechanism in the distal tubule.
- Spironolactone blocks the sodium-retaining effects of aldosterone, and aldosterone must be present for spironolactone to be effective.
- amiloride and triamterene act directly on the distal tubule to decrease the exchange of sodium for potassium, and have similar diuretic activity.
- Potassium-sparing diuretics are weak diuretics when used alone.
- They are contraindicated in the presence of renal insufficiency because their use may cause **hyperkalemia** through the inhibition of aldosterone and subsequent retention of potassium.

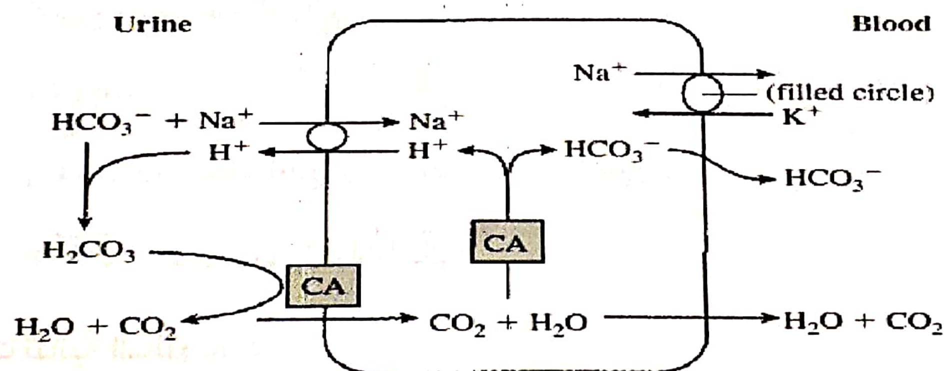
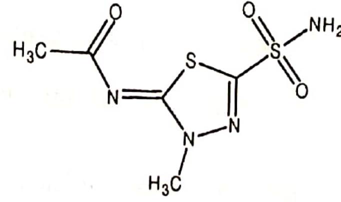
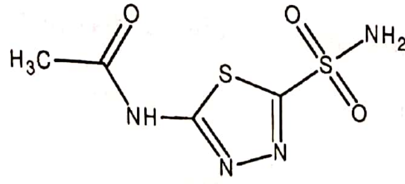


FIGURE 21.2
Carbonic anhydrase-mediated Na^+/H^+ exchange in proximal convoluted tubule. Na^+/H^+ exchange across apical cell membranes is shown by the open circle. Carbonic anhydrase (CA) is present in a membrane-bound form in the apical membrane and a soluble form within the cytoplasm. The Na^+/K^+-ATPase is shown by the filled circle at the basolateral membrane.

اسيتازولاميد ومشتقاته





Acetazolamide & Methazolamide

أسيتازولاميد

- يثبط أزيم CA
- أسيتيل أمينو-٢ سلفاموئيل-٥ ثيا دي أزول ـ ١,٣,٤.
- الاستحصال: ثيوسيمي كاربازيد مع ثنائي كبريت الكربون ثم عملية تحلق للمركب الناتج واخيراً الأستلة.
- ينحل بالمحاليل القلوية نظراً لخواصه الحمضية.
- المقايسة في وسط لا مائي حيث يذاب ضمن DMF (دي ميتيل فورم أميد) ويعاير بواسطة ميتيلات الصوديوم بوجود مشعر أصفر الأليزارين.
- مدر في الأفات القلبية بمقدار ٠.٥ غ كل يومين، علاج الزرق، مسكن لآلام الصدمة الكهربائية، مضاد للصرع. ويسبب احمضاض الدم

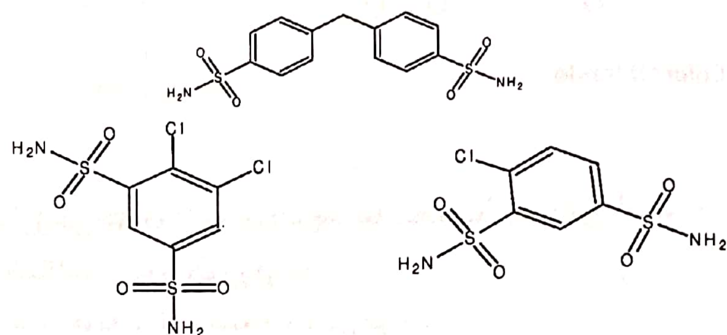
ميثازولاميد

- يثبط أزيم CA ويستخدم لعلاج الزرق، بمقدار ١٠٠-٢٥٠ ملغ/يوم.
- أقل قوة من الأسيتازولاميد ولكنه أطول تأثيراً.

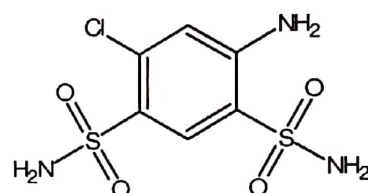
مدرات ثنائية السلفوناميد

- دي فينيل ميتان دي سلفوناميد فعال كمدر ولكنه لم يستخدم
- وجود كلور بوضع اورتو يجعلها فعالة في إطراح الكلور ضمن البول
- تسمى بالمدرات الملحية ومنها مركب **السالاميد** الذي يعتبر الآن مادة اولية لاستحصال المدرات السلفاميدية

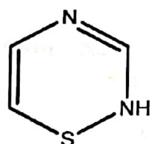




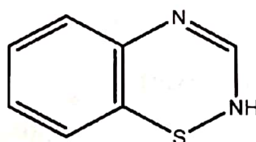
دي فينيل ميتان دي سلفوناميد



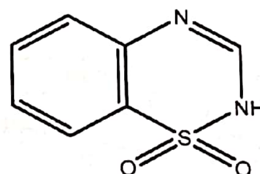
Salamide



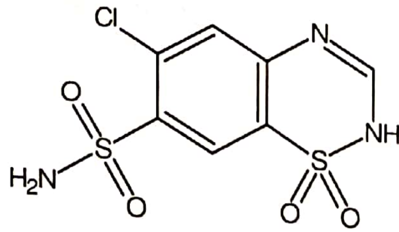
thiadiazine 1,2,4



benzothiadiazine 1,2,4



benzothiadiazine 1,2,4 dioxyde 1,1

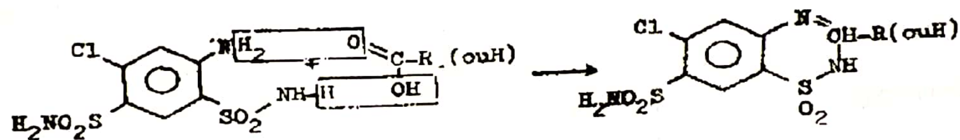


Chlorothiazide

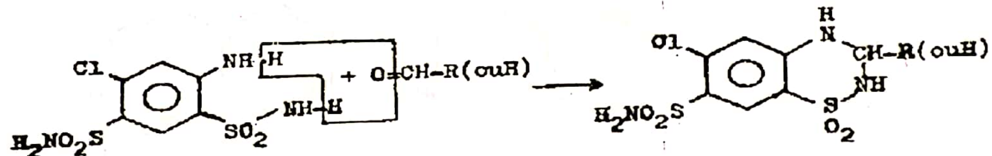
كلوروثيازيد:

- يتميز بوجود ذرة كلور في الموقع ٦ ووجود مجموعة سلفاموئيل حرة في الموقع ٧
- نفس الوظائف في السالاميد ومونوكلوروفيناميد
- يقايس في وسط لا مائي كونه حمض ضعيف ثنائي الوظيفة.
- إذا صهر مع الصود فيعطي النشادر. وهو من المدرات الملحية.
- يخفض بوتاسيوم الدم وبالتالي يجب تعويض $K+$.
- الجرعة ١-٢ غ/يوم. ولا يسبب احمضاض الدم.

الاستحصال

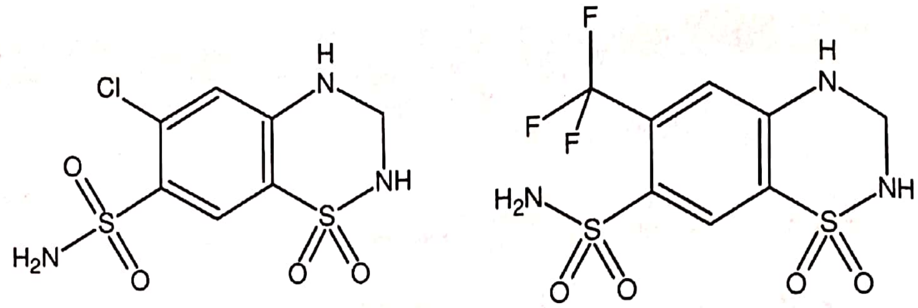


سالاميد + حمض يعطي ثيازيد



سالاميد + ألدهيد يعطي ديهيدرو ثيازيد

Hydrochlorothiazide & hydroflumethiazide

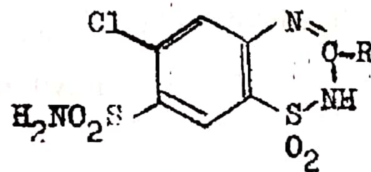


Hydrochlorothiazide & hydroflumethiazide

- ذرة كلور في الموقع ٦ (هيدروكلورثيازيد) أو ثلاثي فلورو ميتيل (هيدروفلوميتيازيد).
- وجود مجموعة سلفاموئيل حرة في الموقع ٧.
- نفس الوظائف في السالاميد ومونوكلوروفيناميد.
- الاستحصال من معالجة السالاميد مع الدهيد مما يشبع الرابطة بين الكربون ٣ والازوت ٤.
- فعالية أقوى بعشر مرات ومدة تأثير أطول.

Ethiazide & benzthiazide

إدخال متبادلات على الكربون ٣ على مشتق ثيازيدي

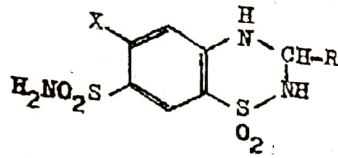


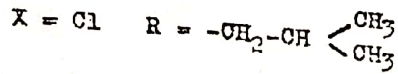


$R = C_2H_5$	Ethiazide	ايتيازيد
$R = CH_2-C_6H_5$	Benzthiazid	بنز تيازيد

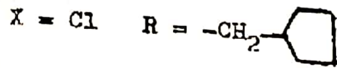
Butizide & cyclopenthiazide & benzhydroflumethiazide

إدخال متبادلات على الكربون ٣ على مشتق هيدروثيازيدي

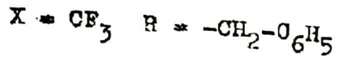




Butizide بوتيزيد



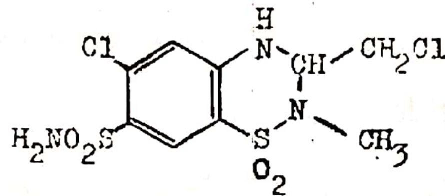
Cyclopenthiazide سيكلوبنتيازيد



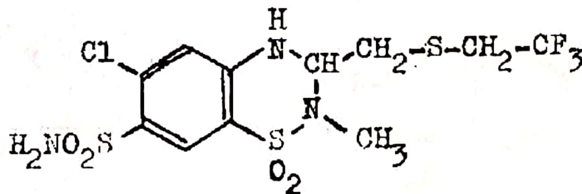
بنز هيدروفلوميتيازيد
Benzhydro-Flumethiazide

Polythiazide & methycothiazide

- إدخال متبادلات على الأزوت ٢ والكربون ٣
- المشتقات السابقة من هيدروثيازيد و هي اطول تأثيراً من الثيازيدات وأكثر فعالية



– ميتيكلو تيازيد
Méthyclothiazide



– بولي تيازيد
Polythiazide



Drugs at a Glance: Diuretic Agents

Generic/Trade Name	Routes and Dosage Ranges: Adults	Routes and Dosage Ranges: Children
Thiazide and Related Diuretics		
Bendroflumethiazide (Naturetin)	PO 5 mg daily initially. For maintenance, 2.5–20 mg daily or intermittently	PO up to 0.4 mg/kg/d initially, in 2 divided doses. For maintenance, 0.05–0.1 mg/kg/d in a single dose.
Benzthiazide (Exna)	PO 50–200 mg daily for several days initially, depending on response. For maintenance, dosage is gradually reduced to the minimal effective amount.	PO 1–4 mg/kg/d initially, in 3 divided doses. For maintenance, dosage is reduced to the minimal effective amount.
Chlorothiazide (Diuril)	PO 500–1000 mg 1 or 2 times daily IV 500 mg twice daily	PO 22 mg/kg/d in 2 divided doses Infants <6 mo, up to 33 mg/kg/d in 2 divided doses IV not recommended
Chlorthalidone (Hygroton)	PO 25–100 mg daily	PO 3 mg/kg 3 times weekly, adjusted according to response
Hydrochlorothiazide (HydroDIURIL, Esidrix, Oretic)	PO 25–100 mg 1 or 2 times daily Elderly, 12.5–25 mg daily	PO 2 mg/kg/d in two divided doses Infants <6 mo, up to 3.3 mg/kg/d in 2 divided doses
Hydroflumethiazide (Saluron)	PO 25–200 mg daily	PO 1 mg/kg/d
Indapamide (Lozol)	PO 2.5–5 mg daily	Dosage not established
Methyclothiazide (Enduron)	PO 2.5–10 mg daily	PO 0.05–0.2 mg/kg/d
Metolazone (Zaroxolyn, Mykrox)	PO 5–20 mg daily, depending on severity of condition and response	
Polythiazide (Renese)	PO 1–4 mg daily, depending on severity of condition and response	PO 0.02–0.08 mg/kg/d
Quinethazone (Hydromox)	PO 50–200 mg daily	Dosage not established
Trichlormethiazide (Metahydrin, Naqua)	PO 2–4 mg one or two times daily initially. For maintenance, 1–4 mg once daily	PO 0.07 mg/kg/d in single or divided doses

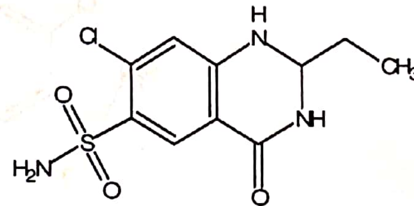
مدرات أحادية السلفوناميد

- تعتبر مجموعتا السلفو والكربوكسيل متماثلات تجسمية Bioisosteres.
- أيضاً تعتبر مجموعتا السلفامونيل والكاربامونيل متماثلات تجسمية Bioisosteres.
- تؤدي هذه المشابهة الكيميائية إلى مشابهة في التأثير الفارماكولوجي.

مشابهات مركبات الثيازيد

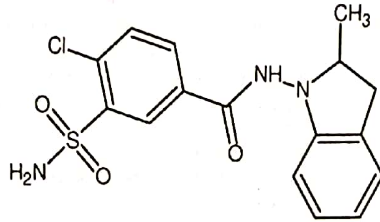
Quinethazone

مدر ملحي ٥٠-١٠٠ ملغ

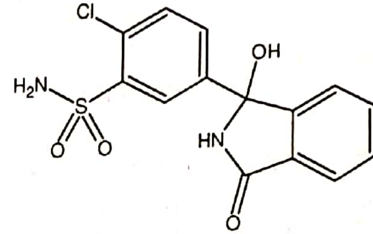


مشابهات مونو كلورو فيناميد

- تنتج من استبدال مجموعة كاربامونيل بمجموعة السلفامونيل الموجودة في الموقع بارا بالنسبة لذرة الكلور . يحوي إنداباميد جزءاً ذواباً في الدسم ويعطى بجرعة ٢٥.١-٥ ملغ/اليوم.

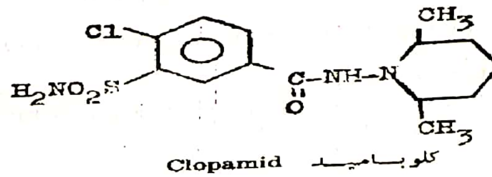


Indapamide

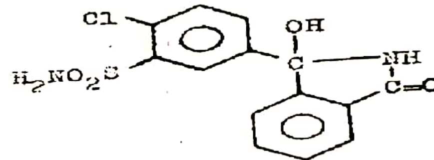


chlorthalidone

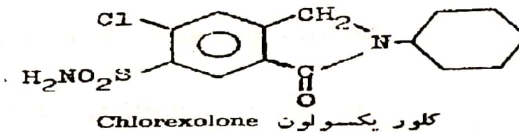




Clopamid كلوباميد



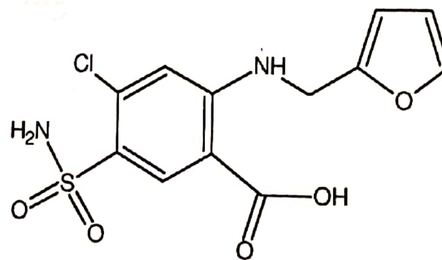
Chlorthalidone كلور تاليدون



Chlorexolone كلور يكسولون

مشابهات السالاميد

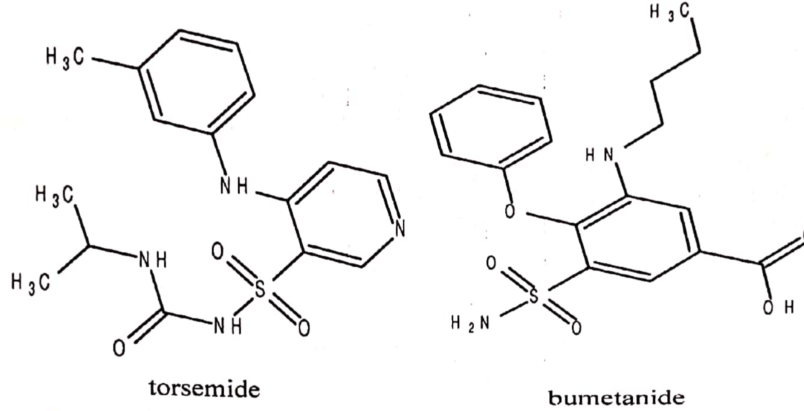
Furosemide



- قوي التأثير وسريع. وهو من مدرات العروة (الفرع الصاعد). يعطى فمويا PO ويعطى حقناً وريدياً وعضلياً أيضاً.

- لا يسبب فرط كالسيوم الدم لأنه يطرحه. تصل الجرعة ٤٠-٢٠٠ ملغ /اليوم. وقد يسبب سمية أذنية.

Bumetanide & torsemide

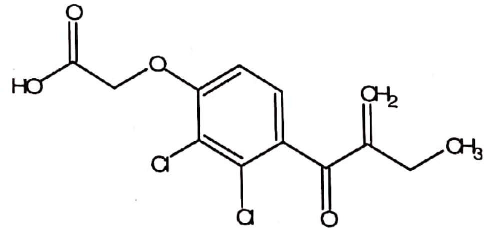


- يحوي بوميتانيد مجموعة فينوكسي بدلاً من الكلور أو ثلاثي فلور الميتيل. يتميز بوجود مجموعة الامين في الموقع ٥ ووجود كاربوكسيل. وهوأقوى من فورسيميد بخمسين مرة. يعطى بجرعة ٠.٥-٢ملغ/اليوم. ويسبب ارتفاعاً في سكر الدم.

- يحتوي تورسيميد حلقة بيريدين وسلفونيل يوريا. يعطى بجرعة ٢.٥-٥ ملغ/اليوم. ويسبب سمية أذنية.

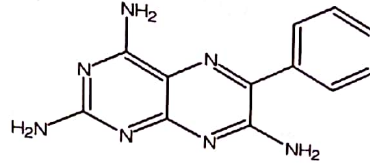
مدرات بول غير سلفاميدية

Etacrynic acid

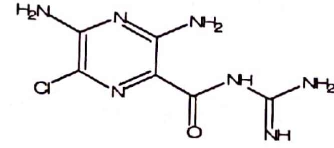


- من مدرات العروة القوية والسريعة ويسبب ارتفاع سكر الدم وحمض البول.

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

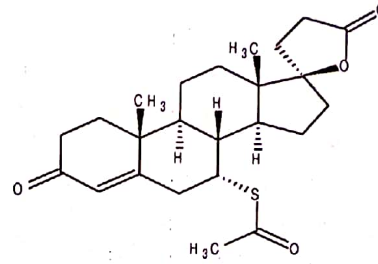


triametrene



amiloride





spironolactone

- لا يؤثر تريامترين على CA ولكنه يؤثر في الأنبوب البعيد، يستطب في الوذمات من مصدر كبدي بجرعة ٢٠٠-٦٠٠ ملغ ولا يعطى مع املاح البوتاسيوم.
- يعتبر أميلوريد من مشابهات التريامترين أو من مشتقات الغوانيدين ويؤثر في الأنبوب البعيد. له نفس استطبابات التريامترين والجرعة من٥-١٠ ملغ
- إن سبيرونولاكتون مضاد للألدوستيرون في مستوى الكلية وهو حافظ بوتاسيوم بجرعة ٥٠-٣٠٠ملغ/اليوم. يستطب لعلاج فرط الألدوستيرونية الاولي (داء كون)، ومن اثاره الجانبية تثدي عند الذكر واضطرابات طمثية عند الأنثى.
- ايبليرينون: مناهض للالدوستيرون. يشارك مع ACEI.

Loop Diuretics		
Bumetanide (Bumex)	PO 0.5–2 mg daily as a single dose. May be repeated q4–6h to a maximal dose of 10 mg, if necessary. Giving on alternate days or for 3–4 d with rest periods of 1–2 d is recommended for long-term control of edema. IV, IM 0.5–1 mg, repeated in 2–3 h if necessary, to a maximal daily dose of 10 mg. Give IV injections over 1–2 min.	Not recommended for children <18 y
Ethacrynic acid (Edecrin)	Edema, PO 50–100 mg daily, increased or decreased according to severity of condition and response, maximal daily dose, 400 mg Rapid mobilization of edema, IV 50 mg or 0.5–1 mg/kg injected slowly to a maximum of 100 mg/dose	PO 25 mg daily No recommended parenteral dose in children
Furosemide (Lasix)	Edema, PO 20–80 mg as a single dose initially. If an adequate diuretic response is not obtained, dosage may be gradually increased by 20- to 40-mg increments at intervals of 6–8 h. For maintenance, dosage range and frequency of administration vary widely and must be individualized. Maximal daily dose, 600 mg. Hypertension, PO 40 mg twice daily, gradually increased if necessary Rapid mobilization of edema, IV 20–40 mg initially, injected slowly. This dose may be repeated in 2 h. With acute pulmonary edema, initial dose is usually 40 mg, which may be repeated in 60–90 min. Acute renal failure, IV 40 mg initially, increased if necessary. Maximum dose, 1–2 g/24 h Hypertensive crisis, IV 40–80 mg injected over 1–2 min. With renal failure, much larger doses may be needed.	PO 2 mg/kg 1 or 2 times daily initially, gradually increased by increments of 1–2 mg/kg per dose if necessary at intervals of 6–8 h. Maximal daily dose, 6 mg/kg IV 1 mg/kg initially. If diuretic response is not adequate, increase dosage by 1 mg/kg no sooner than 2 h after previous dose. Maximal dose, 6 mg/kg
Torsemide (Demadex)	PO, IV 5–20 mg once daily	

Drugs at a Glance: Diuretic Agents (*continued*)

	Routes and Dosage Ranges	
Generic/Trade Name	Adults	Children
Potassium-Sparing Diuretics		
Amiloride (Midamor)	PO 5–20 mg daily	Dosage not established
Spironolactone (Aldactone)	PO 25–200 mg daily	PO 3.3 mg/kg/d in divided doses
Triamterene (Dyrenium)	PO 100–300 mg daily in divided doses	PO 2–4 mg/kg/d in divided doses
Osmotic Agents		
Glycerin (Osmoglyn)	PO 1–1.5 g/kg of body weight, usually given as a 50% or 75% solution, 1–2 h before ocular surgery	Same as adults
Isosorbide (Ismotic)	PO 1.5–3 g/kg, up to 4 times daily if necessary for glaucoma or ocular surgery	
Mannitol (Osmitrol)	Diuresis, IV infusion 50–200 g over 24 h, flow rate adjusted to maintain a urine output of 30–50 mL/h Oliguria and prevention of renal failure, IV 50–100 g Reduction of intracranial or intraocular pressure, IV 1.5–2 g/kg, given as a 20% solution, over 30–60 min	Same as adults

انتهت المحاضرة



المخدرات الموضعية

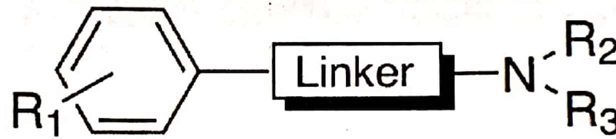
Local anaesthetic agents

تعريف:
مركبات كيميائية تعمل على حجب الإحساس في منطقة تشريحية محددة من الجسم والتي تتفاوت مساحتها حسب الحاجة، ويتم ذلك من خلال حصر النقل العصبي للسيالات الحسية من المحيط إلى الجملة العصبية المركزية. تكون الألياف العصبية الصغيرة عديمة النخاعين والمسؤولة عن نقل الاحساس بالألم والحرارة أكثر تأثراً بالمخدرات الموضعية.

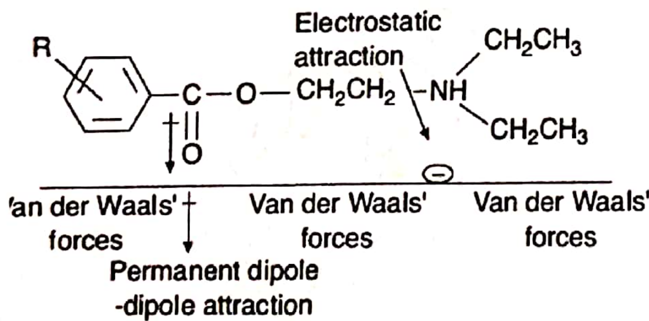
آلية التأثير:
تقوم بتثبيط عكوس لأقنية شوارد الصوديوم ومنع إعادة الاستقطاب حيث يتوقف انتقال السيالات الحسية في الأعصاب المحيطة مما يؤدي لانعدام الإحساس والحصول على التأثير المخدر.



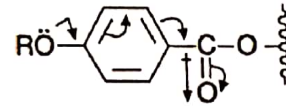
علاقة البنية بالتأثير:
تمتلك المخدرات الموضعية البنية التالية:



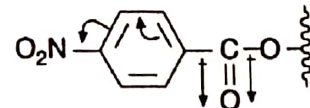
- ✓ مجموعة محبة للدسم (حلقة عطرية او كربونية).
- ✓ مجموعة محبة للماء (أمين ثانوي او ثالثي او حلقي ويكون الامين الثالثي هو الأفضل والأقل تخريشاً للنسج.
- ✓ يصل بين المجموعتين السابقتين رباط ايستري أو اميدي مرتبط بسلسلة هيدروكربونية قصيرة أو ذرة اوكسجين أو كبريت او أزوت.
- ✓ تفسر قصر مدة التأثير بالروابط المؤقتة كروابط فاندرفالس أو الروابط الكهربائية الساكنة.



Electron donors increase polarization of carbonyl group

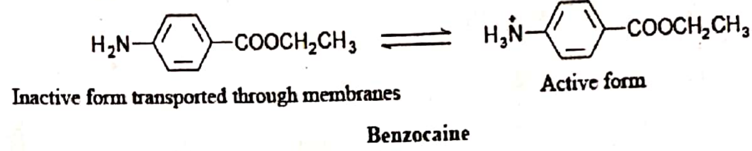


Electron acceptors decrease polarization of carbonyl group

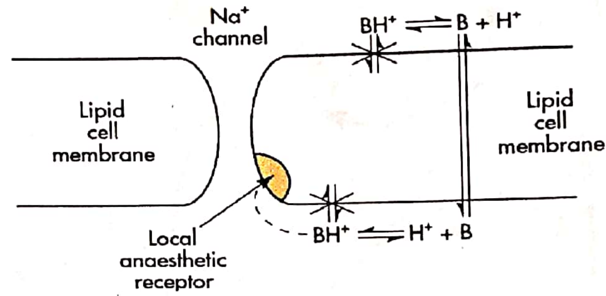


✓ معظم المخدرات الموضعية هي أسس ضعيفة وإن التوازن في البنية الكيميائية بين كونها منحلة في الماء ومنحلة في الدسم هو الذي يسمح لها بالذوبان ضمن الشكل الصيدلاني ويسمح لها بالنفوذ عبر الأغشية الخلوية عند الحقن.

مثال البنزوكائين: الذي يمتص بشكل غير متشرد و من ثم يتحول للشكل المتشرد داخل الخلية و يرتبط مع الهدف الي يمثل الجزء الداخلي من قنوات الصوديوم.



Benzocaine



✓ يؤدي ازدياد عدد ذرات الكربون ضمن الرابط *linker* لازدياد محبة الدسم والارتباط بالبروتين ومدة التأثير والسمية أيضاً.

✓ نميز بين المخدرات الموضعية الاميدية والايسترية (حيث يعتبر الاميد والايستر بيو ايزوستير *bioisoster* وهي مجموعات لها نفس الحجم والشكل والتوزع الالكتروني) من حيث المخدرات الاميدية ذات فترة تأثير أطول كونها اكثر ثباتاً وترتبط بشكل أقوى من المخدرات الايسترية.

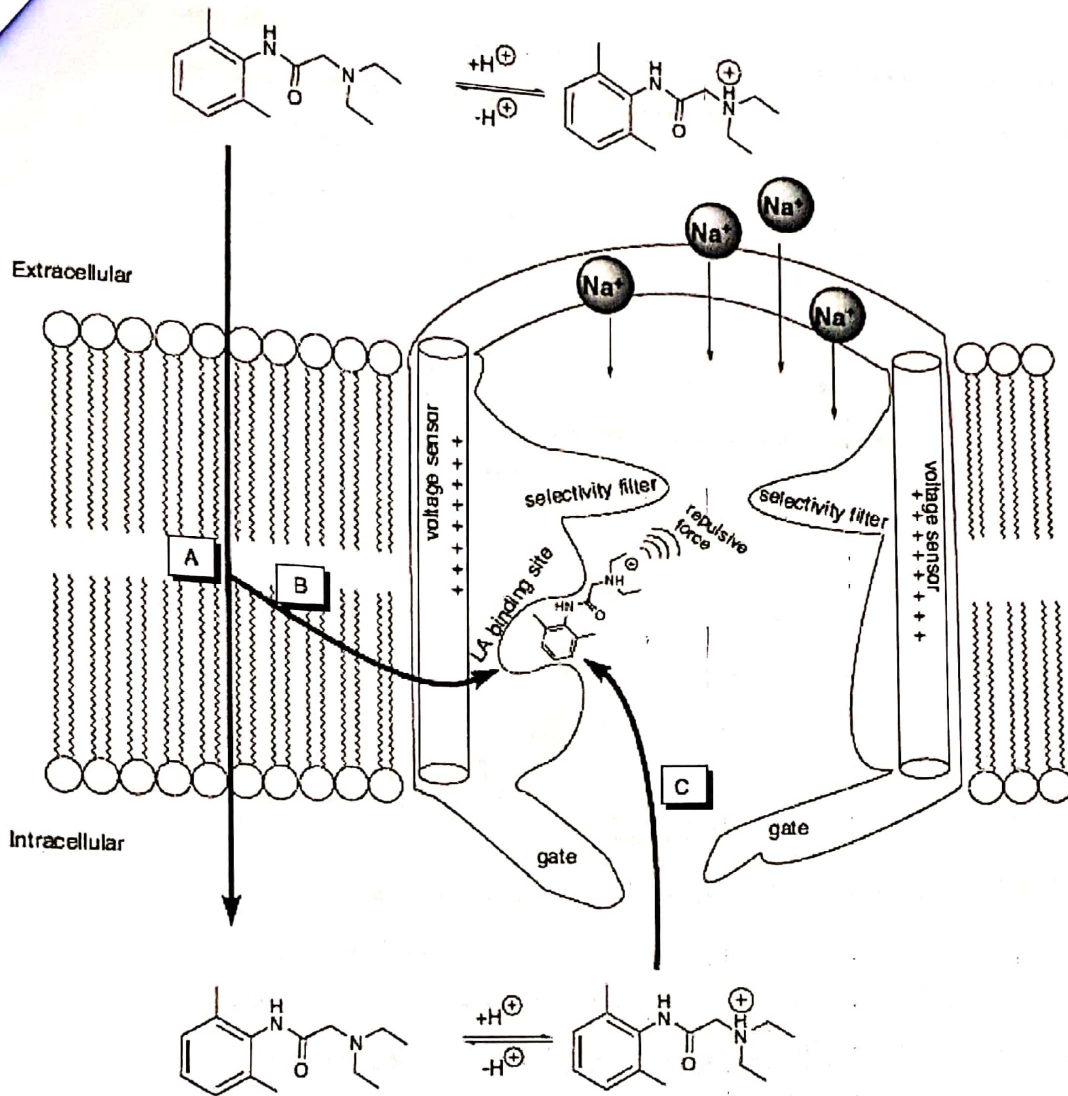
✓ تستقلب المخدرات الاميدية في الكبد اما الايسترية في البلازما (وجود الايستيراز في الدم).

✓ تمتلك معظم المخدرات الموضعية لامين ثالثي ذو *pKa 7.5-9.5* وهذا يعني انه عند درجة حموضة فيزيولوجية سيوجد توازن بين الشكل الكاتيوني وغير المتشرد حيث يمكن حساب تركيز كل منهما وفقاً لمعادلة هاندرسون هازلبالخ:

$$pH = pK_a + \log([B]/[BH^+])$$

ولذلك فمن أجل الحفاظ على ذوبانية المخدرالموضعي يتم تحميض المستحضرات الحاوية عليه.

✓ يؤدي وجود زمر معطية للإلكترونات على الحلقة العطرية لازدياد فعالية المخدر فيما تقلل المجموعات الساحبة كزمرة نترو من فعاليته بسبب ازدياد او إقلال استقطاب مجموعة الكاربونيل على الترتيب.



العوامل المؤثرة على فعالية المخدرات الموضعية:

الانحلالية بالدسم : اختراق أسرع للعصب وحصر أفضل لقنوات الصوديوم.

تأثير الباهاء داخل وخارج الخلايا: تعتبر المخدرات الموضعية اسساً ضعيفة كما رأينا والشكل غير المتشرد هو الذي يتجاوز غشاء العصب كما ان بنية المركب يتحكم بها الباهاء خارج الخلية.

التأثير الموسع للأوعية: يؤدي هذا التاثير لسرعة وصول المخدر الموضعي للدم وقصر مدة التأثير ولذلك تتم مشاركة هذه الادوية مع مقبضات وعائية كالادرينالين (ايبينفرين) مما يحول دون سرعة وصولها للدم مما يقلل من سميتها ويزيد من مدة التاثير.

الآثار الجانبية:

تعتبر أدوية آمنة بسبب طريقة إعطائها.

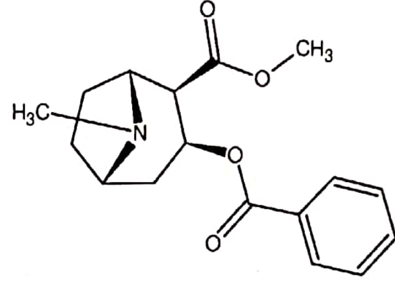
تتفاوت الآثار الجانبية من مركب لآخر (خدر، دوار، اضطراب رؤيا، فقدان وعي ....).

تسبب بعض الاعراض القلبية الوعائية والدموية.

أهم افراد المخدرات الموضعية:

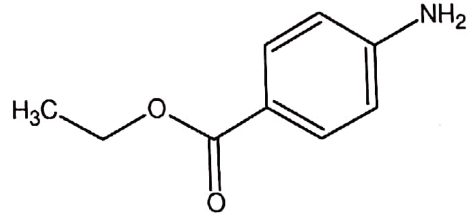
أولاً المخدرات الايسترية:

الكوكائين cocaine: أول المخدرات الموضعية التي تم استخدامها منذ زمن بعيد ويستخدم اليوم بتراكيز ٤ و ١٠ % للتخدير الموضعي للأغشية المخاطية. لا يضاف لمحلوله الادرينالين إذ انه يمتلك خاصة مقبضة للأوعية. يعتبر كوكائين قلويد طبيعي مستخلص من أوراق الكوكا.



تتم مقايسته في وسط لا مائي باستخدام دي اوكسان كمذيب ونعاير بمحلول HclO4 باستخدام البنفسجية المبلورة.

بنزوكائين benzocaine: ابسط المخدرات الموضعية وذو سمية ضعيفة يتميز بضعف انحلاليته وعدم ثبات املاحه الكلورية والتي تتحلل مباشرة بعد الحقن وذلك بسبب ضعف أساسية الأمين العطري مما يؤدي لتحرر حمض كلور الماء وتحميض الوسط الحيوي. يقتصر استعماله على بعض الاضطرابات الجلدية والبواسير.



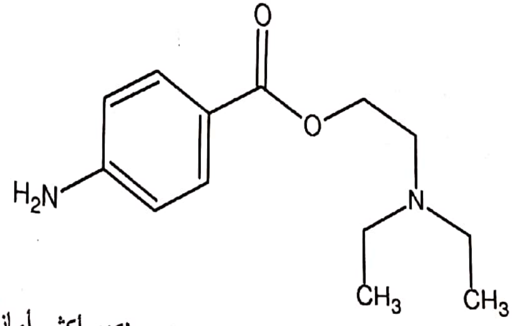
المقايسة: تحل العينة المدروسة بمحلول حمض كلور الماء وتعاير الوظيفة الامينية الاولية العطرية بنتريت الصوديوم.

البروكائين procaine : يسمى أيضاً **نوفوكائين Novocaine**

شكل تحضيره في مطلع القرن الماضي مرحلة هامة في تاريخ المخدرات الموضعية حيث تم تفاعل كحول اميني بدلاً من الكحول العادي بهدف الحصول على ايستربارا امينو حمض البانزوئيك. تتميز الأملاح الكلوريدية لهذه المركبات بثباتها ومحاليلها معتدلة التفاعل.

المقايسة: تحل العينة المدروسة بمحلول حمض كلور الماء وتعاير الوظيفة الامينية الاولية العطرية بنتريت الصوديوم.





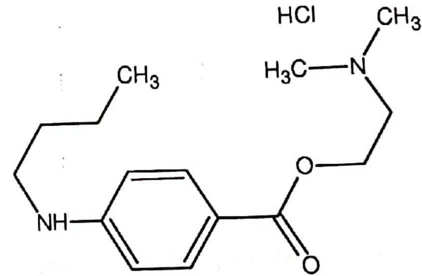
الاستعمال: تأثيره اضعف من الكوكائين لكنه أكثر أماناً. يجب مشاركته مع الادرينالين بسبب تأثيره الموسع للاوعية الدموية وسرعة امتصاصه وقصر مدة التأثير (وفي هذه الحالة يجب تجنب استعماله وريدياً). يستعمل في الآلام العصبية والتشنجات والآلام الرثوية.

يعطى هيدروكلوريد البروكائين مع البنسلين المديد بهدف تخفيف ألم الحقن وإطالة مدة تأثير البنسلين.

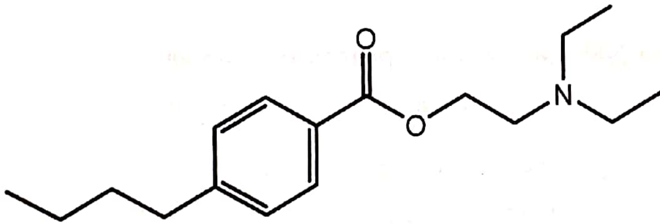
SAR لمشتقات البروكائين:

المجموعة الامينية العطرية:

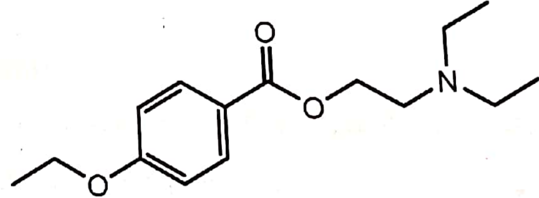
يؤدي استبدال إحدى هيدروجينات الأمين العطري بجذر ألكيلي من ٣ إلى ٨ ذرات كربون إلى زيادة التأثير كما في **تتراكائين** الذي يعتبر أكثر تأثيراً من البروكائين وأكثر سمية أيضاً كما أنه أطول تأثيراً. يستعمل بشكل خاص في الجراحة العينية.



يمكن الاستعاضة عن الامين العطري بجذر ألكوكسي (إنتراكائين) أو الكيل (**ستاداكائين**) دون تغير التأثير.



Stadacaine

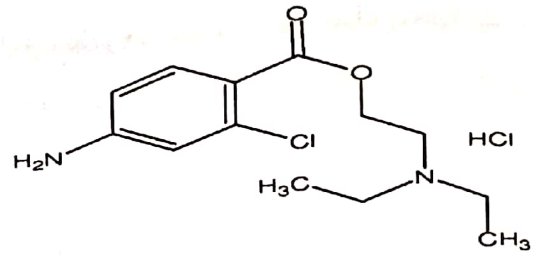


Intracaine

الحلقة العطرية:

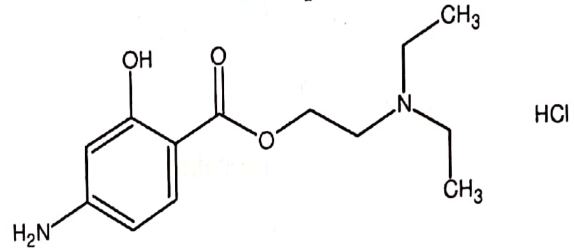
لا يؤدي استبدالها بنوى لا متجانسة لمشتقات ذات اهمية دوائية.

إدخال ذرة كلور أو هيدروكسيل (**كلوربروكائين** أو **هيدروكسي بروكائين**) لا يؤثر على سوية التأثير ولكن نحصل بعد الإماهة على مشتقات ٢ كلور ٤ أمينو بنزوئيك اسيد ولا تستطيع الجراثيم الاستفادة منها في اصطناع حمض الفوليك.



Chloroprocaine

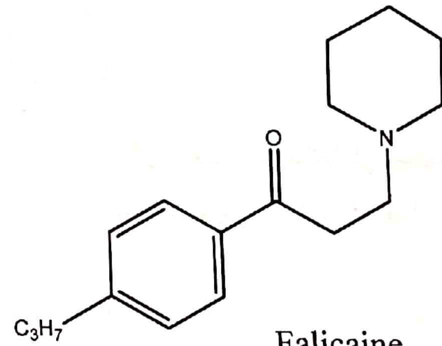




Hydroxyprocaine

المجموعة الايسترية:

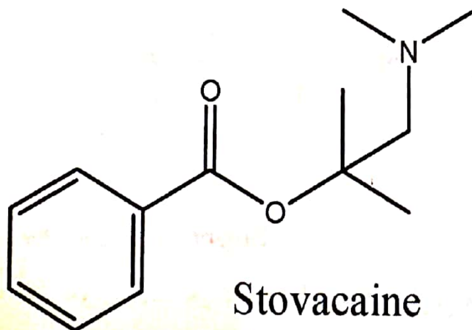
استبدالها بمجموعة كاربونيل لا يزيل الفعالية كما في **فاليكائين**.



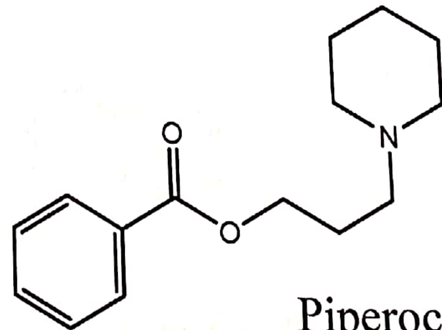
Falicaine

السلسلة الكربونية:

تتألف من سلسلة نظامية (٢) وعند الزيادة لـ ٣ كما في **بيبيروكائين** فإنها تحافظ على التأثير واما استعمال سلسلة متشعبة مثل **ستوفائين** فأنها لا تتمتع بخواص تفوق المركبات الاخرى.



Stovacaine



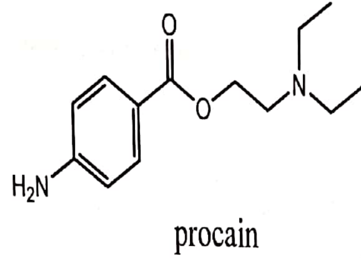
Piperocaine

مجموعة الأمين:

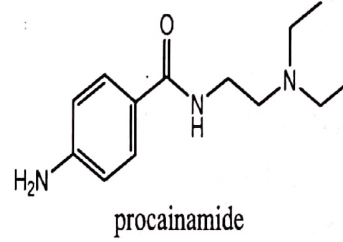
تحتوي اكثرها على مجموعة اليفاتية مرتبطة بجذري ميتيل أو ايتيل وعند استبدالها بمجموعة أمين حلقية مشبعة مثل بيبيريدين فلا تزول الفعالية.

ثانياً: المخدرات الأميدية:

بروكائين أميد: يستخدم في معالجة اضطرابات النظم .



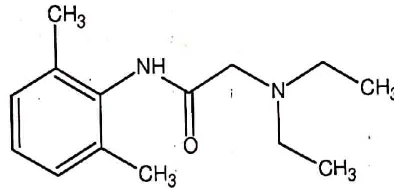
procain



procainamide

الليدوكائين lidocaine:

يسمى كزيلوكائين xylocaine وقد تم تطويره في أربعينات القرن الماضي ويحضر ابتداءً من نواة الكزايلين (ميتا كزيلول) (لا جوي مركز عدم تناظر). لا ينحل في الماء ولكنه ينحل في الكحول والايتر وتنصهر بلوراته بالدرجة 66-69 مئوية.

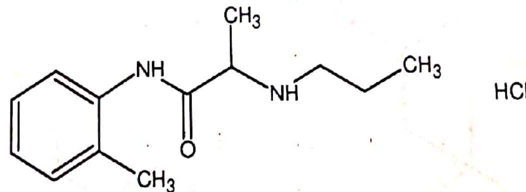


استعمله اطباء الاسنان على نطاق واسع مخدراً موضعياً بشكل محاليل ١.٥ % حيث يتم حقنها في محيط العصب perineural ويبدأ تاثيره بسرعة ويستمر عدة ساعة ويعتبر عمره نصف الحيوي ١-٢ ساعة كما ان تأثيراته الجانبية قليلة وبسيطة.

بريلوكائين prilocaine:

تأثيره المخدر يشبه الليدوكائين إلا ان مدة التأثير أطول نسبياً وكذلك الآثار الجانبية أقل. يعتبر مناسباً لمرضى اضطرابات النظم والسكريين الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم او اضطراب الدرق. تتم مقايسته مباشرة بمحلول هيدروكسيد الصوديوم ٠.١ ن.

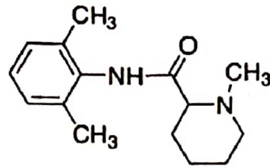
يحوي مركز عدم تناظر ويوجد بشكل مزيج راسيمي.



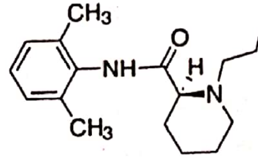
بوبيفيكائين Bupivcaine:

مخدر طويل الامد حيث يفوق ليدوكائين باربع مرات ومدة تأثيره اطول. يستعمل لتخدير الاعصاب موضعياً عند الحاجة إلى تأثير طويل. تركيز محاليله ٠.٢٥-٠.٥%. يمكن استعماله لتخدير الفقرات القطنية. يحوي مركز عدم تناظر وقد تبين بأن التأثيرات السمية القلبية للشكل S الميسر أقل من الشكل R أو المزيج الراسيمي ولذلك فقد تم

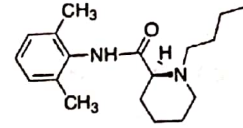
تسويق المماكب الميسر تحت اسم levobupivicaine. يمتاز بوبيفاكائين بوجود جذر بوتيل على أزوت حلقة بيبريدين. ان ابدال البوتيل بالميتيل يعطينا مركب ميبيفاكائين وأما وضع جذر بروبيل يعطينا مركب روبيفاكائين.



Mepivacaine



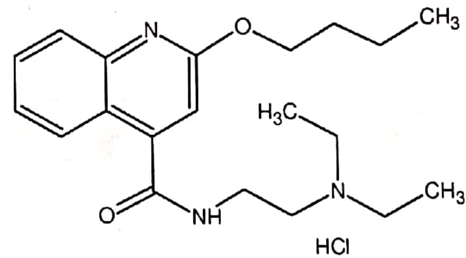
Ropivacaine



Levobupivacaine S (-)

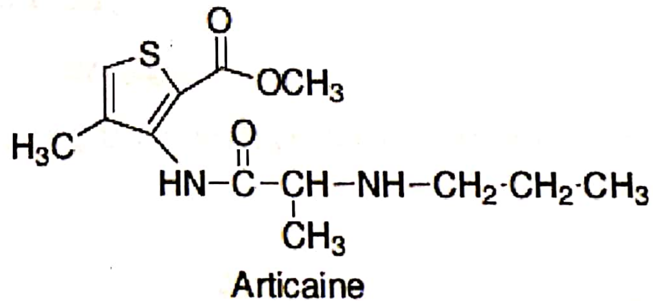
ديبوكائين Dibucaine:

يسمى سنكوكائين cinchocaine . تم الحصول عليه عند البحث عن مركبات اقوى تأثيراً واكثر احتمالاً من المركبات المعروفة. يشتق من نواة **الكينولين** الأميدية. يعتبر اكثر المخدرات قوة وسمية وطول مدة تاثير. يستعمل في التخدير الشوكي السحائي. يتمتع بتأثير اقوى من الليدوكائين عند حقنه تحت الجلد ولكنه اكثر سمية بخمس مرات لدى حقنه وريدياً. يستعمل في الحالات العادية بمقدار ٠.٥-٢ مل من محلول ٠.٥%. ويمكن أن يعطى موضعيا في حالات البواسير وحروق الشمس.



أرتيكائين: تم اعتماده عام ٢٠٠٠ له تأثير مشابه لليدوكائين وآثار جانبية مشابهة إلا أنه يملك ربع نصف العمر الحيوي لليدوكائين.





Articaine

انتهت المحاضرة

مضادات الهيستامين

مقدمة:

يلعب الهيستامين Histamine دوراً مهما في أعراض التحسس allergy والصدمة التأقية Anaphylaxis. يفرز بشكل رئيسي من الخلايا البدينة Mast cell والأساسيات basophiles. تعتمد آلية تأثير مضادات الهيستامين antihidtamine التي سندرسها في هذه المحاضرة على مبدأ التضاد بالتنافس إذ أن ارتباط مضادات الهيستامين بمستقبلات H1 و H2 يمنع الهيستامين من الارتباط بمستقبلاته وإحداث تأثير في النسج التي توجد فيها هذه المستقبلات.

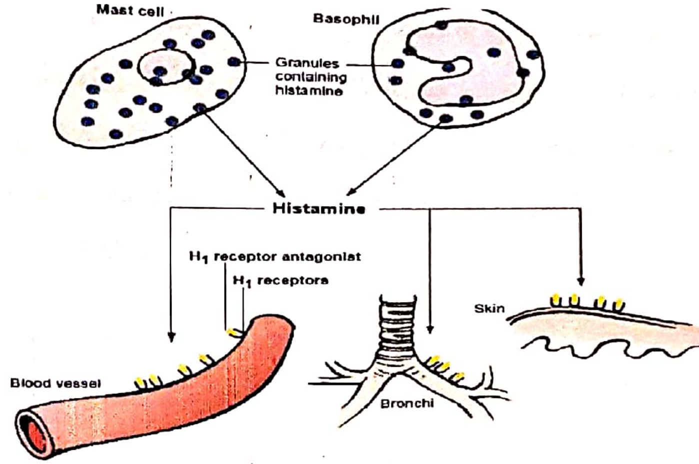


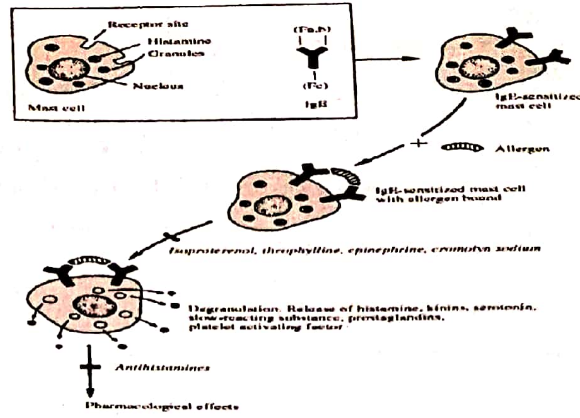
Figure 48–2 Action of antihistamine drugs. Histamine$_1$ (H_1) receptor antagonists bind to H_1 receptors. This prevents histamine from binding to its receptors and acting on target tissues.

أسس الوقاية والعلاج:

هناك أربع استراتيجيات لحماية العضوية من تأثيرات الهيستامين:

- منع تحرير الهيستامين.
- تخريب الهيستامين باستخدام أنزيم هيستاميناز.
- تعديل تأثيراته (مضاداته الفيزيولوجية كالأدرينالين).
- التضاد بالتنافس عن طريق منع تأثير الهيستامين في الأعضاء المتأثرة به.



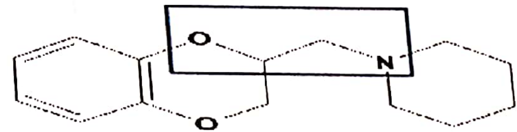


يؤدي تنبيه مستقبلات H_1 إلى تضيق القصبات والأمعاء ، زيادة إفراز اللعاب ولب الكظر وأما تنبيه مستقبلات H_2 فيؤدي إلى زيادة ضربات القلب وزيادة إفراز المعدة.

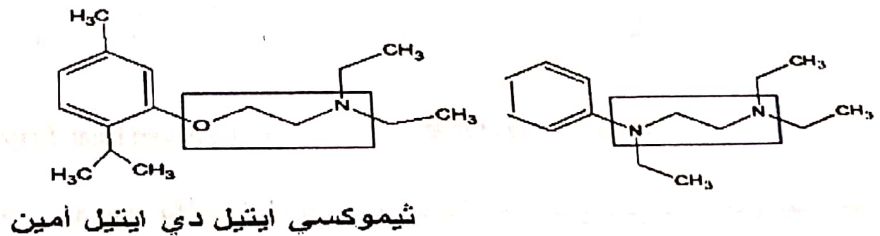
الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1

تبدو مظاهر التسمم بالهيستامين وكأنها اضطرابات في الجهاز العصبي المستقل ولذلك تم التوجه نحو الأدوية التي تؤثر على هذا الجهاز بهدف إمكانية لإيجاد مضادات هيستامين. فعلى سبيل المثال فإن كل من الأدرينالين (مقلد ودي) والأتروبين (حال نظير ودي) والبابافرين والثيوفلين (مضادات تشنج) معروفة بتأثيراتها المضادة لتشنج القصبات.

لاحظ Bovet ومساعدوه أن مركب piperoxane قادر على حماية القصبات من الشنج المحدث بالهيستامين ومن ثم قام fourneau باصطناع العديد من مشابهاته بهدف إيجاد الجزء الفعال في بنية هذا المركب ليتبين لاحقاً بأنها بنية إيتانول امين (بيبيروكسان هو إيتر أريلي ألكيلي يحوي على أزوت عضوي في موقع بيتا) .

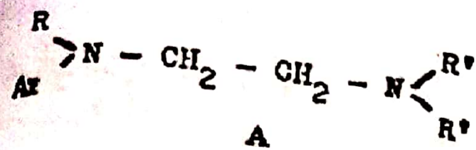


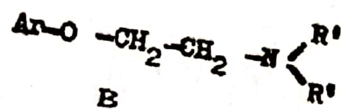
وقد تبين بأن مركب تيموكسي إيتيل – دي ايتيل أمين وأحد المشتقات من محموعة دي ايتيل أمين يحمي من تشنج القصبات :



ثيموكسي ايتيل دي ايتيل أمين

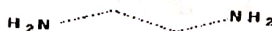
لم تستخدم المركبات السابقة في المداواة بسبب السمية إلا بناها اعتمدت كنموذج للبنية العامة لمضادات الهيستامين.

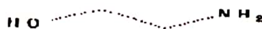


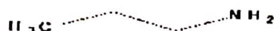


حيث Ar - Aryl حلقة عطرية ، فينيل .
R - Alkyle الكيل أو اريل الكيل Arylalkyle
R' - الكيل ذو سلسلة قصيرة .

وقد تبين لاحقاً بأن وضع ذرة فحم محل الأزوت أو الأوكسجين يعطي بنية بروبيل أمين والتي تملك أيضاً تأثيرات مضادة للهيستامين. وبالخلاصة فإن الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 هي مشتقات من ثلاث بنى رئيسية :

- Ethylene diamine 

- Ethanolamine 

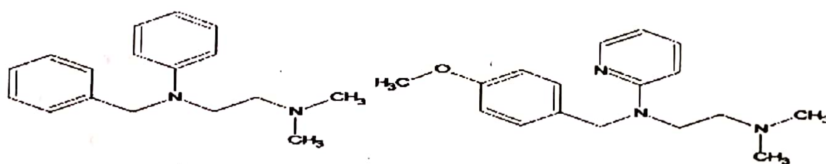
- propylamine 

أولاً: مشتقات إيتيلين دي أمين:

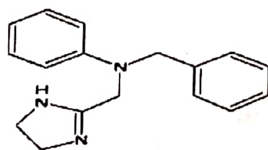
وتقسم بدورها إلى مجموعة الأنترغان Antergan ومجموعة فينوثيازين Phenothiazine ومجموعة بيبيرازين piperazine.

مجموعة Antergan:

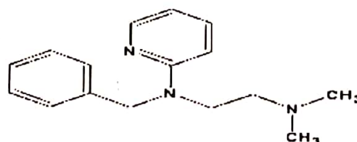
لم يعد يستخدم في المداواة بسبب تأثيراته الجانبية إلا أنه تم تعديل بنيته عبر تبدل الحلقات العطرية بحلقات غير متجانسة كالبيريدين أو إدخال إحدى ذرتي الأزوت او كليهما ضمن حلقة غير متجانسة.



Antergan and neoantergan



Antazoline



tripelenamine (pyribenzamine)

نلاحظ بأن البنى السابقة تمثل بنية أمين ثالثي ولذلك ينطلق الاصطناع من أمين اولي ثم نحصل على أمين ثانوي فثالثي.

تريبلينامين وهو أول إيزواستر للانترغان يستعمل على شكل سيترات أو هيدروكلوريد وهو فعال مثل دي فينيل هيدرامين إلا ان تأثيراته الجانبية أقل لكنه يسبب النعاس. نيوأنتيرغان (ويسمى أيضاً mepyramine) ويستخدم على شكل ماليات في مواضع استخدام مضادات الهيستامين.

مجموعة فينوثيازين:

يعتبر بروميتازين واسمه التجاري Phenergan أول هذه المشتقات وقد تم اكتشاف تأثيراتهالمضادة للهيستامين بالصدفة أثناء دراسة مشتقات الفينوثيازين التي تحمل سلسلة جانبية أمينية كمركبات مضادة للملاريا. تم التطوير اعتبارا من بنية انتيرغان الذي ينتج عن تثبيت سلسلة دي مينيل امينو – ٢ ايتيل على أزوت بنزيل أنيلين (بنزيل فينيل امين) ومن ثم تم أخذ هذا الجزء وتعديله كما يلي:

١- وضع فينيل محل بنزيل فحصلنا على دي فينيل أمين الذي لا يملك تأثيرات فارماكولوجية.

٢-اتحاد حلقتي الفينيل مباشرة لتشكيل الكاربازول و الذي لا يملك تأثيرات فارماكولوجية أيضاً.

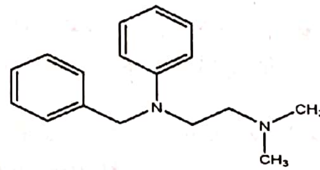
٣- اتحاد حلقتي الفينيل عبر ذرة غير متجانسة كالأوكسجين لتشكيل فينوكزازين و الذي لا يملك تأثيرات فارماكولوجية أيضاً.

٤- اتحاد حلقتي الفينيل عبر ذرة غير متجانسة كالكبْريت لتشكيل فينوثيازين و الذي يمتلك تأثيرات فارماكولوجية متعددة.

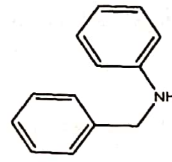
٥-وضع مجموعة فاينيل vinyl محل الكبريت (ايزوستير) فتنتج نواه دي بنزو سيكلوهيبتين (نواة سيبروهيبتادين).

٦- وضع مجموعة ايتيلين(اشباع الفاينيل) محل الكبريت (ايزوستير) فتنتج نواه دي بنزو سيكلوهيبتان (نواة أزاتادين).

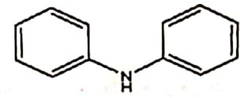




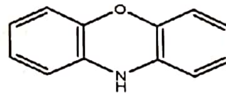
Antergan



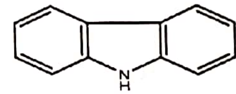
Benzylaniline



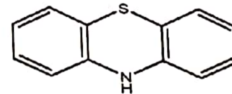
Diphenyl amine



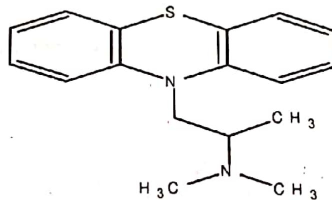
Phenoxazine



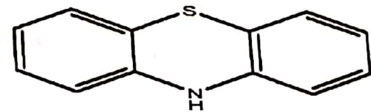
Carbazole



Phenothiazine



Promethazine

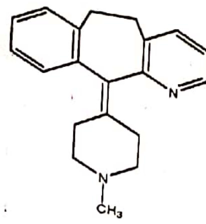


phenothiazine

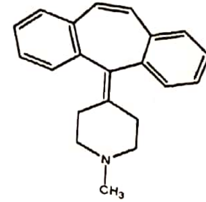
بروميتازين:يمتلك خواص مضادة للهيستامين ، مضاد قيء ومضاد كولينيرجي كما ويعزز فعل الادوية المسكنة. يستخدم بجرعة ٥٠-١٥٠ ملغ يومياً بشكل امبولات وشراب ومضغوطات وكريم.

يستخدم سيبروهيبتادين بشكل ملح هيدروكلوريد كمضاد حكة وله تأثيرات مضادة للسيروتونين ويبتخدم كفاتح شهية. بجرعة ٣-٥ ملغ يوميا عبر الفم على شكل مضغوطات وشراب.

يستخدم أزاتادين بشكل ملح ماليات وهو ذو مفعول طويل نسبياً مع فعالاية مضادة للسيروتونين ويعطى بجرعة ٢-٤ ملغ فمويا.



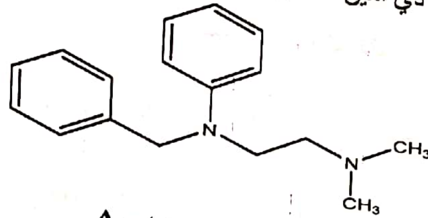
Azatadine



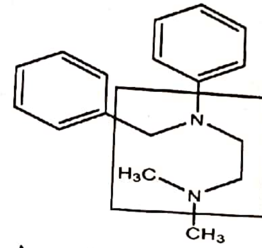
Cyproheptadine

مجموعة بيبيرازين:

تحتوي نواة بيبرازين هلى هيكل ايتلين دي امين كما أن بنية أنتيرغان تشبه حلقة بيبرازين مفتوحة.

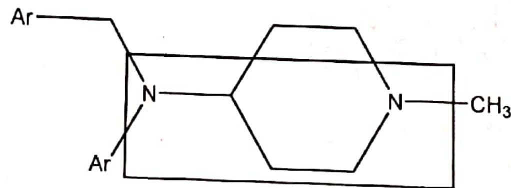


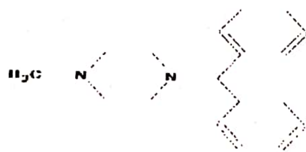
Antergan

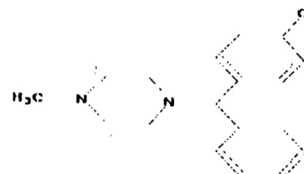


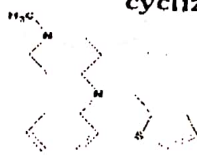
إن تثبيت جذر عطري على إحدى ذرتي الأزوت لم يؤدي إلى مركبات قوية الفعالية إلا انه تم تثبيت جذر بنزيدريل مما ادى للحصول على مركب سيكليزين الفعال دوائياً.

نظراً للتشابه البنيوي بين بيبرازين وبيبيريدين فقد تم اكتشاف مجموعة أمينو -٤ بيبيريدين أي مشتقات بروبيلين دي أمين مثل مركب thenalidine.




cyclizine


chlorcyclizine


thenalidine


meclizine


cinnarizine

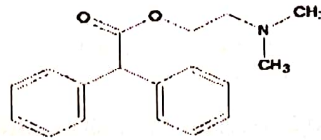
<u>أولاً: مشتقات أمينو-إيتانول:</u>

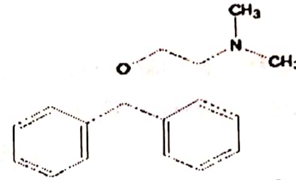
تم اشتقاق هذه البنية من مركب يملك تأثيراً مضاداً للتشنج وهو ايستر أميني لحمض دي فينيل أسيتيك، فكان أول مركب هو دي فينيل هيدرامين. تشمل التعديلات التالية إضافة جذر على الكربون في مجموعة دي أريل ميتيل بهدف تقوية الفعالية. أما التعديلات التالية فهي في مستوى الحلقات العطرية وإدخال متبادلات جديدة أو إبدالها بحلقات غير متجانسة او في مستوى السلسلة الجانبية (إدخال الأزوت في حلقة غير متجانسة أو تغيير المتبادلات عليه).

هيدروكلوريد دي فين هيدرامين يستخدم كمضاد للقيء ومضاد لاختلال الحركة ومضاد للسعال وذو تأثير مهدئ. وأما ملحه على شكل كلورو ثيوفلينات فيعرف باسم dramamine أو ديمنهيدرينات Dimenhydrinate ويستخدم للوقاية من القيء في داء الحركة وداء السفروالقيء المفرط الحملي.

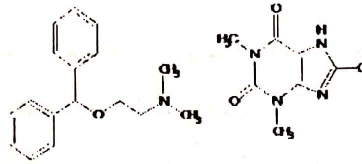
يحوي فومارات كليماستين مركزي عدم تناظر ويستخدم المتصاوغ R,R ويستخدم كمضاد للفعل الكوليني ويمتاز بتأثير طويل ١٢-١٥ ساعة.



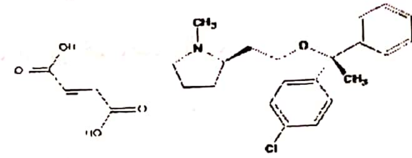




diphenhydramine(Benadryl)



Dimenhydrinate
(dramamine)

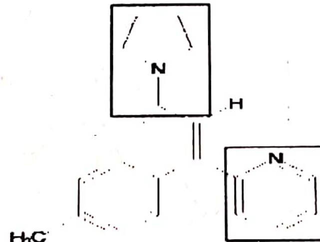


clemastine(Tavagil)
fumarate

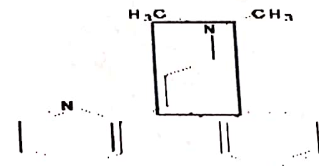
ثالثاً: مشتقات بروبيل أمين:

إن وجود كلور في الموقع بارا يقوي الفعالية بمقدار ١٠ مرات دون ازدياد التأثير السمي. يمتاز المصاوغ الميمن بفعالية أعلى ويمتلك التهايؤ S.يعطى بجرعة ٦-٨ ملغ يوميا في مواضع استعمال مضادلت الهيستامين.
يمتاز تريبروليدين بكون المصاوغ المفروق E أقوى من المصاوغ المقرون Z من حيث الفعالية وتبلغ جرعته ٥-١٠ ملغ يومياً. وغالبا ما يشارك مع مضادات الاحتقان مثل كلورفينيرامين.

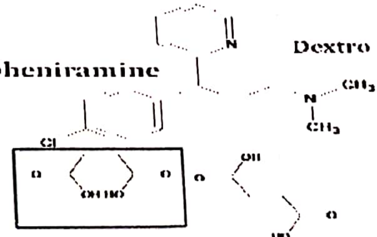
triprolidine



Trans (E)



pheniramine



chlorpheniramine

الخواص الفيزيائية والكيميائية

- الفيزيائية:
  - أسس أزوتية من أشباه القلويات
  - لا تنحل في الماء وتنحل في الإيتر
  - الأملاح: ماليات، فومارات، طرطرات، هيدروكلورايد، سيترات، فوسفات

ذو طعم مر مثل هيدروكلوريد تريبيلنامين، وبعضها

- الأملاح : مساحيق بلورية عديمة اللون وبعضها ذو طعم مر مثل هيدروكلوريد تريبيلنامين،
تنحل في الماء والغول ولا تنحل في الإيتر والبنزن

- الكيميائية:
  - تعطي تفاعل الأسس الأزوتية ، رواسب مع حمض المر (بيكريك أسيد) ذات درجات انصهار وصفية
  - تترسب بأملاح الحموض المعدنية
  - تترسب الأسس بإضافة القلويات إلى محاليل الأملاح المائية
  - تعطي تفاعل الأيونات السلبية (كلوريد، طرطرات، ...)
- المقايسة:
  - مقايسة أسس أو أملاح أسس ضعيفة في وسط لامائي ، تذاب أخيذة في حمض الخل الثلجي (يضاف أسيتات الزئبق إذا كان الملح بشكل كلوريد). ثم تعاير بحمض بيركلوريك المعاير بوجود البنفسجية المبلورة أو باستخدام مقياس الكمون.

آلية التأثير:

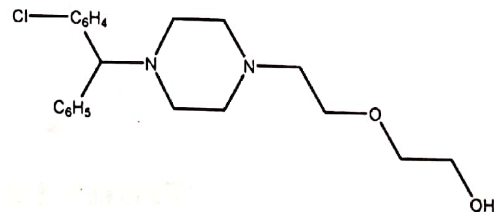
- لا تمنع هذه الأدوية تحرر الهيستامين كونها لا تمنع الارتباط بين المستضد والضد.
- لا تخرب الهيستامين ولا تنشط إطراحه.
- لا تمنع تأثير الهيستامين على زيادة إفراز المعدة (مستقبلات $H2$).
- تعمل على مبدأ التضاد بالتنافس إذ أن ارتباط مضادات الهيستامين بمستقبلات $H1$ يمنع الهيستامين من الارتباط بمستقبلاته وإحداث تأثير في النسج التي توجد فيها هذه المستقبلات.

الاستطبابات الرئيسية:



الشرى urticaria ، الحكة pruritis ، لدغ الحشرات
حمى القش hay fever وذمة كوينغ بالمشاركة مع ايفدرين
الاستطبابات الثانوية:
الربو والرسح والزكام
استطبابات عائدة للتأثيرات الجانبية:

- تأثير مضاد للقيء وأعراض ركوب وسائط السفر (*Dramamine*)
- إقياءات الحمل (سيكليزين وميكليزين)
- تأثير مركن (*Hydroxizine*)



الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1

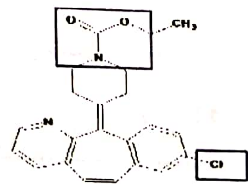
تتشابه في التأثير الفارماكولوجي أكثر من تشابهها البنيوي.تمتاز بانتقائيتها لمستقبلات H1 ولها تأثيرات مضادة للهيستامين طويلة المفعول ولذلك فهي لا تمتلك التأثيرات الجانبية التي تمتلكها مضادات الهيستامين من الجيل الأول (ألفتها منخفضة للمستقبلات المسكارينية والسيروتونينية والأدرينية المركزية).

قد تسبب اضطرابات نظم عند مشاركتها مع أدوية تثبط استقلابها مثل (كيتوكينازول وفلوكونازول) وبعض الماكروليدات مثل كلاريترومايسين وايريترومايسن مما دعى لسحب بعضها من السوق مثل تيرفينادين وأستيميزول.

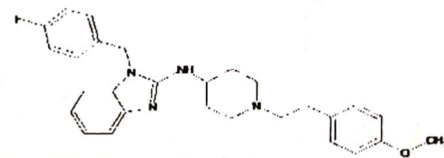
يحتوي فيكسوفينادين جزء من بنية مضادات الهيسامين مجموعة بيبيرازين آنفة الذكر (ثنائي فينيل ميتيل بيبريدين).

يتشابه لوراتادين بشكل شديد مع بنيتي أزاتادين وسيبروهسيتادين. يمتاز بوجود مجموعة كاربامات متعادلة وذرة كلور عضوية. يستقلب بنزع جذر كربو ايتوكسي ليعطي Desloratadine المضاد للهيستامين أيضاً.

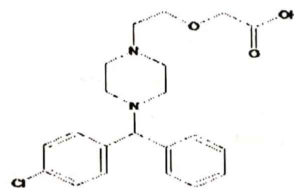
سيتريزين هو مستقلب حمضي لهيدروكسيزين (مشتقات بيبرازين) في حين يتشابه أكريفاستين مع تريبروليدين.



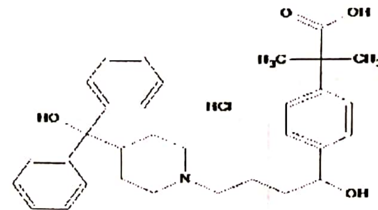
Loratadine (cyproh***)



Astemizole



cetirizine



fexofenadine

مضادات الهيستامين H2:

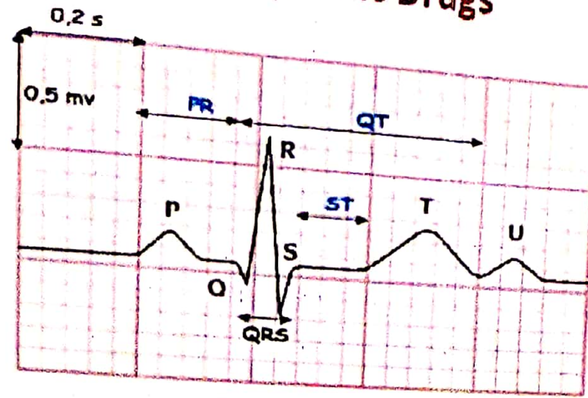
تستخدم لعلاج القرحة المعدية بالمشاركة مع أدوية أخرى وتشمل مركبات سيميتدين، رانيتيدين وفاموتيدين وتختلف بناها عن مضادات الهيستامين H1 وهي تختلف عن مثبطات مضخة البروتون (أوميبرازول ومشابهاته).

المراجع:

- الكيمياء الصيدلية ٢: أ. د. عادل نوفل منشورات جامعة دمشق ٢٠٠٨
- wilson and gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry 12th 2011
- British pharmacopoeia
- *USP*

مضادات اضطرابات النظم

Antiarrhythmic Drugs



د. يوسف الأحمد

مقدمة

- An **inotrope** (/ˈaɪnətroʊp/; from Greek *in-*, meaning fibre or sinew) is an agent that alters the force or energy of muscular contractions.
- **Negatively inotropic** agents weaken the force of muscular contractions. **Positively inotropic** agents increase the strength of muscular contraction.
  - القلوصية: قوة تقلص العضلة القلبية myocardial contractility.
  - تعتمد على كمية شوارد الكالسيوم التي تدخل للخلية.

Force contractile : Ionotropie elle dépend de la quantité de Ca2+ qui rentre dans la cellule.

Definitions

- **Dromotropic** derives from the Greek word "dromos", meaning running, a course, a race. A dromotropic agent is one which affects the conduction speed in the AV node, and subsequently the rate of electrical impulses in the heart.
- **الناقلية** : سرعة نقل موجة نزع الاستقطاب أي التأثير على سرعة النقل ضمن العقدة الاذينية البطينية وبالتالي معدل النبضات الكهربائية في القلب.

Conduction : Dromotropie : c'est la vitesse de transport de l'onde de dépolariation.

Definitions

- **Chronotropic** effects (from *chrono-*, meaning time, and *tropos*, "a turn") are those that change the heart rate.
- Chronotropic drugs may change the heart rate by affecting the nerves controlling the heart, or by changing the rhythm produced by the sinoatrial node. Positive chronotropes increase heart rate; negative chronotropes decrease heart rate.

- **نظم القلب أو معدل الضربات:** إما بالتأثير على الأعصاب التي تتحكم بالقلب او بالتأثير على النظم الصادر من العقدة الجيبية الأذينية.
- الوقت بين نهاية نزع الاستقطاب و بدء عتبة تنبيه جديدة.

Automatisme : Chronotropie correspond au temps entre la fin de la repolarisation et l'atteinte du nouveau seuil.

Definitions

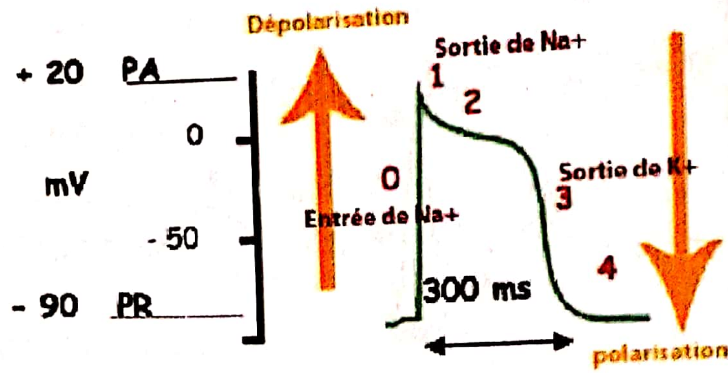
- **Bathmotropic** (derived from the Greek word "bathmos", meaning step or threshold) refers to modification of the degree of excitability (threshold of excitation), of musculature in general, and of heart musculature specifically. It is used especially to describe the effects of the cardiac nerves on cardiac excitability. Positive bathmotropic effects increase the response of muscle to stimulation, whereas negative bathmotropic effects decrease the response of muscle to stimulation.
- **قابلية التنبه** : تأثير الأعصاب القلبية على قابلية تنبه وتحريض العضلة القلبية.
- لا يكون الليف قابلاً للتنبه إلا إذا كان منزوع الاستقطاب.

Excitabilité : Bathmotropie, une fibre n'est excitable que si elle est dépolarisée.

تعصيب القلب (ودّي ونظير ودّي)

parasympathomimetic	sympathomimetic
Negative Inotropic	Positive Inotropic
Negative Bathmotropic	Positive Bathmotropic
Negative Chronotropic	Positive Chronotropic
Negative Dromotropic	Positive Dromotropic

كمون الفعل في الخلية العضلية المتقلصة

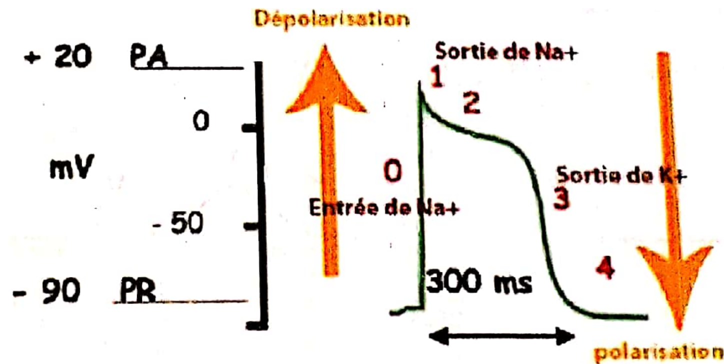


الطور ٠ يتضمن نزع الاستقطاب السريع وعبور الكمون الآني من القيمة -٩٠ وحتى +٣٠ mv. وهنا تدخل شوارد الصوديوم لداخل الخلية بكمية كبيرة.

الطور ١ : عودة الاستقطاب البدئي ويتضمن دخول طفيف للكلوريد.

الطور ٢ : طور التسطح ويتضمن دخول شوارد الكالسيوم (يؤدي للتقلص)و دخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم.

كمون الفعل في الخلية العضلية المتقلصة

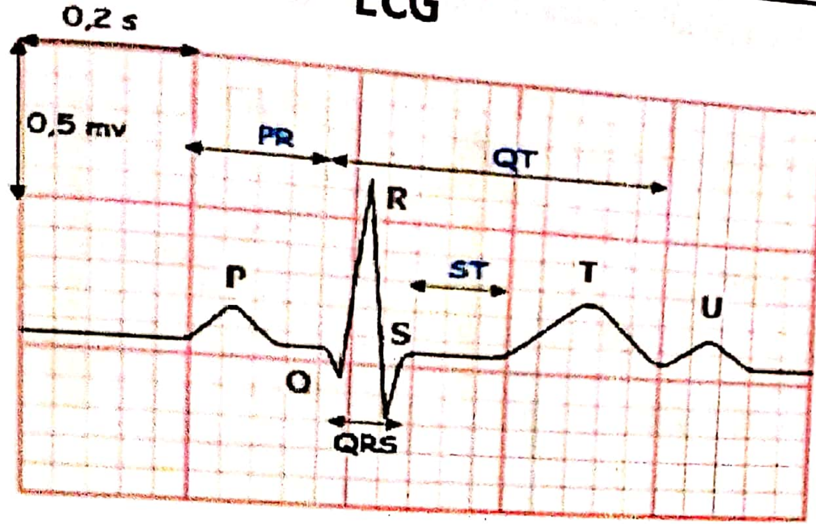


الطور ٣ :يتضمن عودة الاستقطاب وهنا تخرج شوارد البوتاسيوم خارج الخلية بكمية كبيرة.

الطور ٤ : يتضمن إعادة تأسيس الكمون البدئي (كمون الراحة) ووضعية الانبساط.

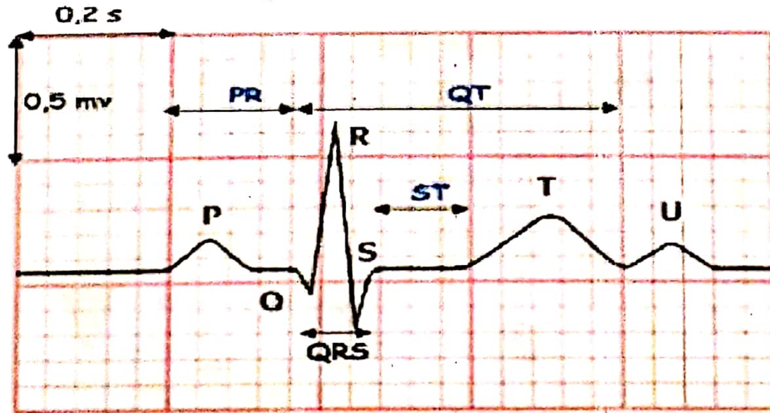
يتطلب التنشيط الجديد ان يؤدي المنبه إلى رفع كمون الراحة إلى فوق كمون العتبة الذي يطلق نزع الاستقطاب.

ECG



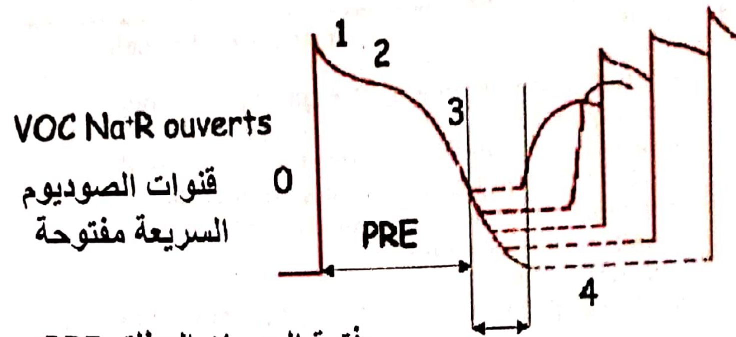
- الفاصل PR: زمن النقل بين العقدة الجيبية والياف بوركينج
- القطعة ST : زمن نزع الاستقطاب البطيني (الطور ٢)
- الفاصل QT : زمن الانقباض الكهربائي (مدة كمون الفعل)

ECG



- الموجة P: نزع استقطاب الأذينات
- المعقد QRS: نزع استقطاب البطينات (يحجب عودة استقطاب الأذينات)
- الموجة T: عودة استقطاب البطينات
- ST: الانقباض Systol
- TP: الانبساط Diastol

Refractory period



VOC Na⁺R ouverts

قنوات الصوديوم السريعة مفتوحة

•فترة العصيان المطلق PRE: من الطور ١ وحتى منتصف ٣ وهنا تكون قنوات الصوديوم مثبطة

•فترة العصيان النسبي PRR: منتصف الطور ٣ وحتى ٤ وهنا تكون قنوات الصوديوم مغلقة ولكنها قابلة للتفعيل.

مقدمة

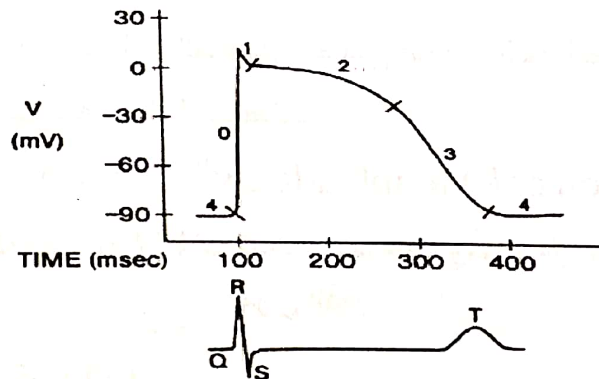


Figure 19.4 • Diagrammatic representation of the membrane action potential, as recorded from a Purkinje fiber, and an electrogram recorded from an isolated ventricular fiber. The membrane resting potential is 90 mV relative to the exterior of the fiber. At the point of depolarization, there is a rapid change (phase 0) to a more positive value. Phases 0 to 4 indicate the phases of depolarization and repolarization. Note that phases 0 and 3 of the membrane action potential correspond in time to the inscription of the QRS and T waves, respectively, of the local electrogram.

TABLE 19.4 Classes of Antiarrhythmic Drugs

Class	Drugs	Mechanism of Action
IA	Quinidine, procainamide, disopyramide	Lengthens refractory period
IB	Lidocaine, phenytoin, tocainide, mexiletine	Shortens duration of action potential
IC	Encainide, flecainide, lorcainide, moricizine, propafenone	Slows conduction
II	β-Adrenergic blockers (e.g., propranolol)	Slows AV conduction time, suppresses automaticity
III	Amiodarone, bretylium, sotalol	Prolongs refractoriness
IV	Calcium channel blockers (e.g., verapamil, diltiazem)	Blocks slow inward Ca^{2+} channel



مثبطات قنوات الصوديوم
المجموعة I

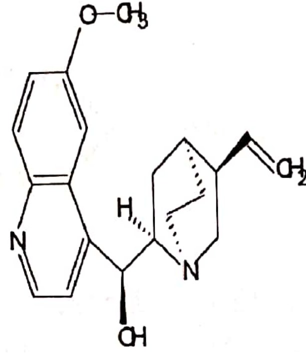
- تقلل من دخول شوارد الصوديوم ضمن الخلايا أثناء الطور ٠.
- إبطاء في سرعة نزع الاستقطاب.
- تخفيض في قيمة كمون الفعل reduction of PA amplitude

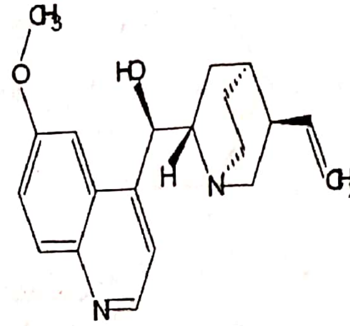
تقسم المجموعة I لثلاث تحت مجموعات وفقاً لتأثيرها على كمون الفعل

- Ia: تثبيط كمية قليلة من قنوات الصوديوم.
- Ib: حصار لكافة قنوات الصوديوم ولفترة قصيرة.
- Ic: حصار دائم لحوالي ٤٠% من قنوات الصوديوم.

المجموعة IA

الكينيدين





Quinidine **Quinine**

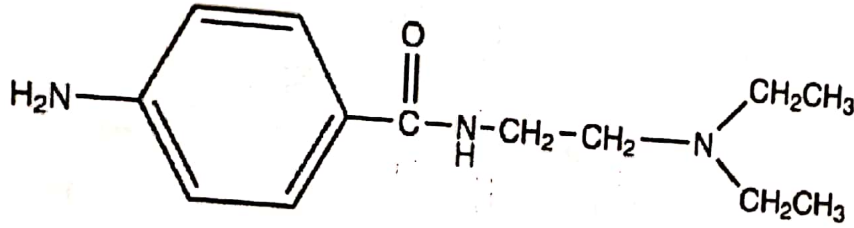
- سلفات الكينيدين: مماكب ضوئي ميمن للكينين.
- حلقتي كينولين و كينوكليدين (ازوتها اكثر أساسية pKa=10).
- يستحصل عليه من لحاء الكينا له طعم مر و هو حساس للضوء.
- قليل الانحلال بالماء
- يقايس في وسط لامائي بمحلول حمض فوق الكلور.

المجموعة IA

الكينيدين

- هو المركب النموذجي لمجموعة IA. حاصر قنوات الصوديوم حيث يبطء الطور صفر ويثبط الطور ٤ .
- يطيل فعل الكمون و يبطئ القلب.
- يفيد في معظم اضطرابات النظم كخوارج الانقباض والتسرع البطيني.
- يسبب اضطرابات هضمية شديدة ووهن عضلي وخيم
- يزيد من سمية الديجوكسين.
- غلوكونات الكينيدين:جيدة الانحلال بالماء وتعطى حقناً .
- بولي غالاكتورونات الكينيدين:أكثر تحملاً من سلفات الكينيدين من حيث الأثار الهضمية.

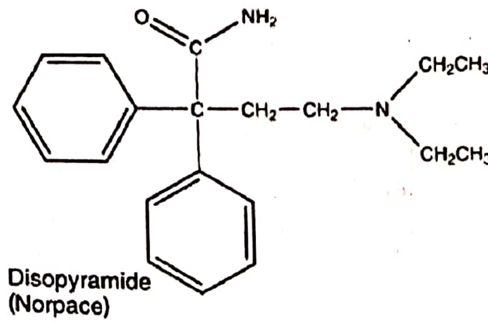
المجموعة IA بروكائين أميد هيدروكلوريد



- مشتق من البروكائين الذي يتخرب بالايستيراز ويمتلك مدة تأثير قصيرة.وجود الاميد يزيد من ثباته وانحلاليته في الماء ويقلل من آثاره الجانبية.
- يماثل الكينيدين في تأثيراته الدوائية حيث يثبط النقل ويطيل فعل الكمون ويقلل التلقائية.
- يستعمل في اضطرابات النظم المهددة للحياة.
- يزيد من فاعلية الديجوكسين ويسبب للوهن العضلي الوخيم.
- يقايس بنتريت الصوديوم (الحلقة الامينية العطرية الاولية).



المجموعة IA ديزوبيراميد فوسفات

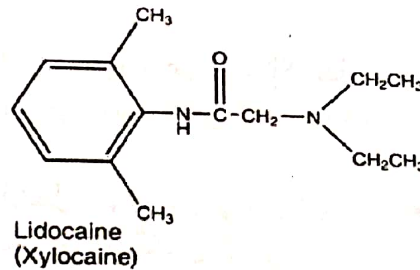




- يثبط النقل والطور الرابع (مشابه لسابقيه).
- يستعمل في اضطرابات النظم المهددة للحياة.
- يشابه الادوية المثبطة الكولينيرجية بنيويا ويسبب جفاف فم وإمساك واحتباس بول.

Dissolve 0.130 g in 30 ml of *anhydrous acetic acid R. Add 0.2 ml of naphtholbenzein solution R. Titrate with 0.1 M perchloric acid until the colour changes from yellow to green.* 1 ml of *0.1 M perchloric acid is equivalent to 16.97 mg of* $C_{21}H_{29}N_3O$.

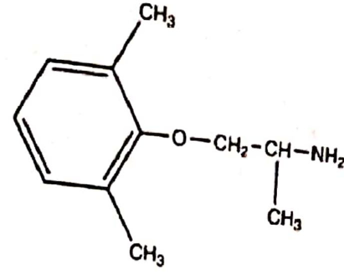
المجموعة IB ليدوكائين هيدروكلورايد



- علاج اضطرابات النظم المترافقة مع الآفات القلبية كاحتشاء العضلة القلبية والجراحات القلبية.
- يثبط التلقائية عن طريق تأثيره على ألياف بوركينج كما يطيل فترة العصيان.
- تأثيره سريع وغير سام لعضلة القلب.
- الدواء النوعي وريديا للتقلصات البطينية غير الناضجة.
- لا تستخدم محاليله الحاوية على ادرينالين لعلاج اضطرابات النظم.
- يقايس في وسط لاماني بحمض فوق الكلور.

ميكسيليتين

المجموعة IB



Mexiletine
(Mexitil)

- يشابه الليدوكائين باحتواءه على نواة الكزايليل.
- يشابه الليدوكائين في تأثيره على ألياف بوركينج .
- يستخدم فمويا أو وريديا .

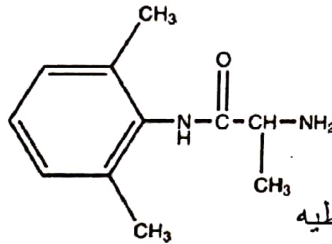
Dissolve 0.150 g in 50 ml of a mixture of equal volumes of *anhydrous acetic acid R and acetic anhydride R. Titrate immediately with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20) and completing the titration within 2 min.*

1 ml of *0.1 M perchloric acid is equivalent to 21.57 mg of* $C_{11}H_{18}ClNO$.



توكائينيد

المجموعة IB



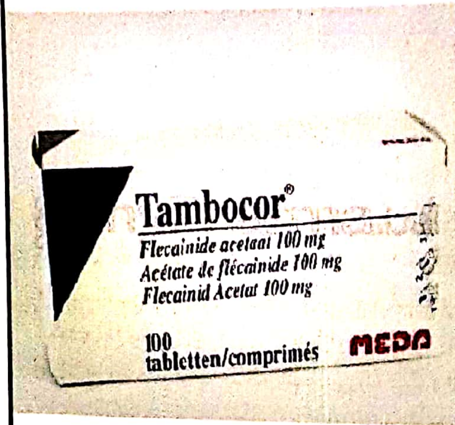
Tocainide
(Tonocard)

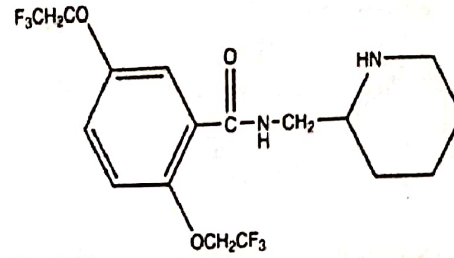
- يشابه الليدوكائين باحتواءه على نواة الكزايليل.
- يشابه الليدوكائين في تأثيراته على ألياف بوركينج .
- يستخدم فمويا .
- يفتقد لجذري الايتيل الموجودين في ليدوكائين مما يعطيه بعض الحماية من المرور الكبدي الاولي.

فينيتوئين الصوديوم

- مشتق من الباربيتورات.
- علاج اضطرابات النظم المحرضة بالديجيتالات (يثبط التلقائية البطينية المحرضة بالديجيتالات).

المجموعة IC فليكائينيد أسيتات





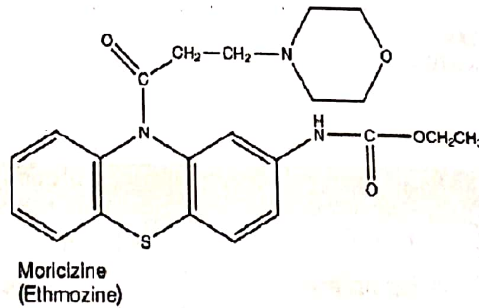
Flecainide
(Tambocor)

- يحوي مركز عدم تناظر.
- يشتق من البنزاميد.
- يحتوي مجموعتي تريفلورو ايتوكسي.
- يعطى فموياً .
- علاج اضطرابات النظم المهددة للحياة.

Dissolve 0.400 g in 25 ml of *anhydrous acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).*

1 ml of *0.1 M perchloric acid is equivalent to 47.44 mg of* $C_{19}H_{24}F_6N_2O_5$.

المجموعة IC موريكيزين

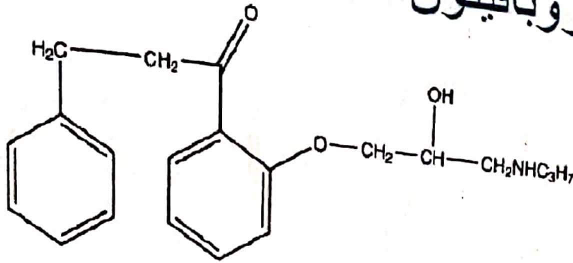


Moricizine
(Ethmozine)

- مشتق من فينوثيازين.
- يحتوي حلقة مورفولين.
- حاصر جيد لقنوات الصوديوم.
- علاج اضطرابات النظم البطيني الخبيث والمهدد للحياة.

المجموعة IC

بروبافينون



Propafenone
(Rythmol)

- يحتوي مركز عدم تناظر ويكون المماكب S حاصر لقنوات الصوديوم وحاصر بيتا مما يعطيه فاعلية أقوى باربعين مرة من R.
- امتصاصه الفموي جيد ولكن توافره الحيوي ٢٠ % بسبب المرور الكبدي الاولي.
- علاج اضطرابات النظم البطيني الخبيث والمهدد للحياة.

Dissolve 0.300 g in 2 ml of ***anhydrous formic acid R. Add 50 ml of acetic anhydride R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20). Carry out a blank titration.***

1 ml of ***0.1 M perchloric acid is equivalent to 37.79 mg of*** $C_{21}H_{28}ClNO_3$.



المجموعة II حاصرات بيتا beta blockers

Dérivés de la Phényléthanolamine :
- Sotalol **SOTALEX®**
- Labétolol **TRANDATE®**

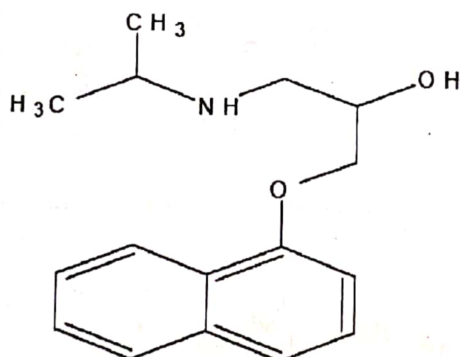
Dérivés de l'aryloxypropanolamine

Non cardiosélectif		Cardiosélectifs	
Sans ASI	Avec ASI	Sans ASI	Avec ASI
Propranolol **AVLOCARDYL ®**	*Pindolol* **VISKEN®**	*Aténolol* **TENORMINE®**	*Acébutolol* **SECTRAL®**
Timolol **TIMOPTOL®**	*Cartéolol* **CARTEOL®**	*Bisoprolol* **DETENSIEL®**	*Celiprolol* **CELECTOL®**
Carvédilol **KREDEX®**		*Métoprolol* **LOPRESSOR®**	
		Betaxolol **KERLONE®**	
		Nebivolol **TEMERIT®**	

TABLE 16.1 Most Commonly Used Adrenergic Prescription Drugs

Mechanism of Action	Drug	Major Indications
α_1-Agonists	Naphazoline (Privine)	Nasal & ophthalmic congestion
α_2-Agonists	Clonidine (Catapres)*	Hypertension
	Methyldopa (Aldomet)	Hypertension
α_1-Blockers	Prazosin (Minipress)	Hypertension & benign prostatic hyperplasia (BPH)
	Terazosin (Hytrin)*	Hypertension & BPH
	Doxazosin (Cardura)*	Hypertension & BPH
	Tamsulosin (Flomax)	BPH & hypertension
β_2-Agonists	Albuterol (Ventolin)*	Asthma
α_1-, β_1-, & β_2-Blockers	Labetalol (Normodyne)*	Hypertension
	Carvedilol (Coreg)	Hypertension & heart failure
β_1- & β_2-Blockers	Propranolol (Inderal)*	Hypertension, arrhythmias, & angina
	Nadolol (Corgard)*	Hypertension, angina, & hyperthyroidism
	Timolol (Timoptic)*	Glaucoma & hypertension
	Sotalol (Betapace)*	Arrhythmias
	Levobunolol (Betagan)	Glaucoma
β_1-Blockers	Acebutolol (Sectral)	Hypertension, angina, & hyperthyroidism
	Atenolol (Tenormin)*	Hypertension, angina, & hyperthyroidism
	Metoprolol (Lopressor)*	Hypertension
	Bisoprolol (Zebeta)*	Hypertension

Propranolol hydrochloride المجموعة II



•يحتوي مركز عدم تناظر.
• حاصر بيتا ١ و٢.
•خافض ضغط وينقص إفراز الرينين.
•يسبب إبطاء القلب ونقص في النتاج وشدة التقلص.

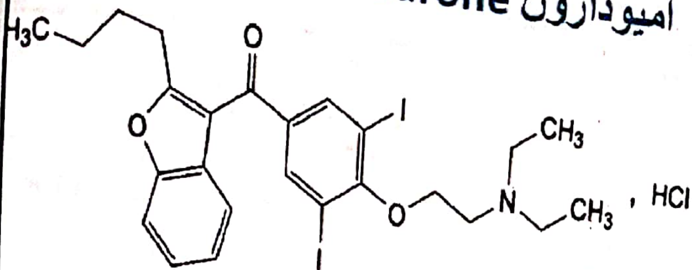
• يستخدم لعلاج الذبحة وارتفاع التوتر الشرياني واضطرابات النظم.
•يوصف احياناً للوقاية من نوبات الشقيقة واعراض سحب الكحول والقلق (مقدرة على اختراق CNS بسبب محبته للدسم) وورم القوائم.
•يعطى بجرعة ٢٠-٨٠ملغ فموياً و ١-٣ملغ وريدياً .
•يسبب تشنج وعائي وزيادة شحوم الدم.
•يجب إعطاؤه بحذر لمرضى السكري من النمط الاول ولمرضى الربو.
•لا يستعمل مع حاصرات الكلس ويجب سحب الدواء تدريجياً .
•يعطى فموياً ووريدياً .
• يقايس بمقياس البروتون في وسط مائي.

TABLE 16.1 Most Commonly Used Adrenergic Prescription Drugs

Mechanism of Action	Drug	Major Indications
α_1-Agonists	Naphazoline (Privine)	Nasal & ophthalmic congestion
α_2-Agonists	Clonidine (Catapres)*	Hypertension
	Methyldopa (Aldomet)	Hypertension
α_1-Blockers	Prazosin (Minipress)	Hypertension & benign prostatic hyperplasia (BPH)
	Terazosin (Hytrin)*	Hypertension & BPH
	Doxazosin (Cardura)*	Hypertension & BPH
	Tamsulosin (Flomax)	BPH & hypertension
β_2-Agonists	Albuterol (Ventolin)*	Asthma
α_1-, β_1-, & β_2-Blockers	Labetalol (Normodyne)*	Hypertension
	Carvedilol (Coreg)	Hypertension & heart failure
β_1- & β_2-Blockers	Propranolol (Inderal)*	Hypertension, arrhythmias, & angina
	Nadolol (Corgard)*	Hypertension, angina, & hyperthyroidism
	Timolol (Timoptic)*	Glaucoma & hypertension
	Sotalol (Betapace)*	Arrhythmias
	Levobunolol (Betagan)	Glaucoma
β_1-Blockers	Acebutolol (Sectral)	Hypertension, angina, & hyperthyroidism
	Atenolol (Tenormin)*	Hypertension, angina, & hyperthyroidism
	Metoprolol (Lopressor)*	Hypertension
	Bisoprolol (Zebeta)*	Hypertension

Amiodarone أميودارون

المجموعة III



- ينتمي لحاصرات البوتاسيوم.
- يطيل من فعل الكمون وفترة العصيان.
- بطيء التاثير ويملك نصف عمر حيوي ٢٥-٣٠يوم مما يزيد من سميته.
- يستخدم لعلاج اضطرابات النظم المهددة للحياة.
- يعطى فموياً ووريدياً .
- يثبط استقلاب الأدوية التي تؤكسدها الأنزيمات الكبدية.
- يسبب اضطرابات درقية بسبب وجود اليود في بنيته.
- يقايس بمقياس البروتون في وسط مائي.

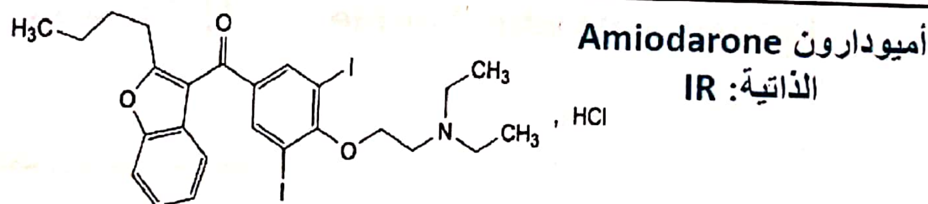
Dissolve 0.600 g in a mixture of 5.0 ml of *0.01 M hydrochloric acid and 75 ml of alcohol R. Carry out a potentiometric titration (2.2.20), using 0.1 M sodium hydroxide. Read the volume added between the 2 points of inflexion.*

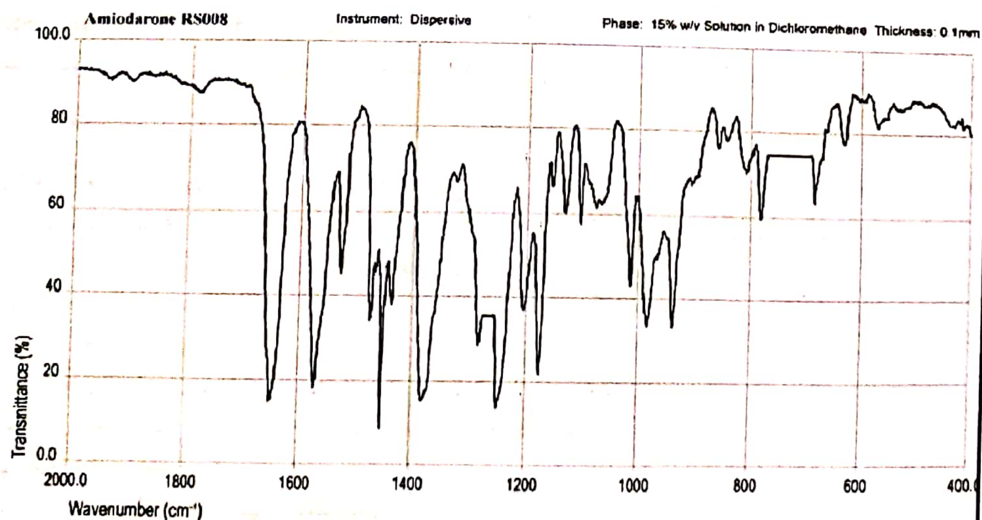
1 ml of *0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 68.18 mg of* $C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$.



Amiodarone أميودارون

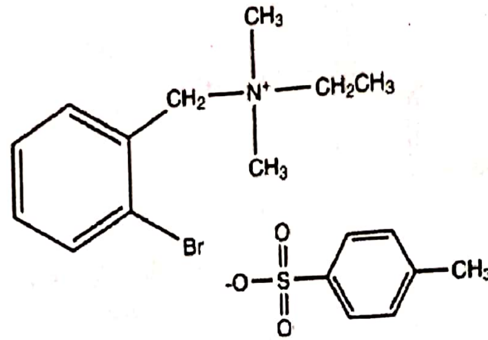
الذاتية: IR





المجموعة III

بريتيليوم توسيلات

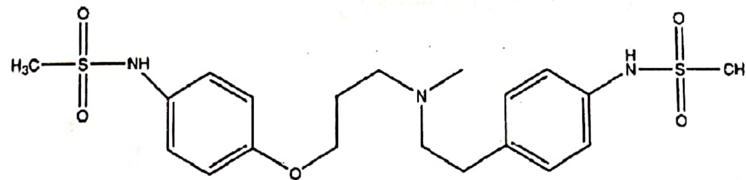


Bretylium
(Bretylol)

- ينتمي لحاصرات البوتاسيوم.
- ملح امونيوم رباعي.
- يتراكم بشكل انتقائي في العصبونات الادرينيرجية ويزيح النورادرينالين.
- استخدم بداية كخافض ضغط.
- يستخدم لعلاج اضطرابات النظم البطينية المقاومة للعلاجات الأخرى.

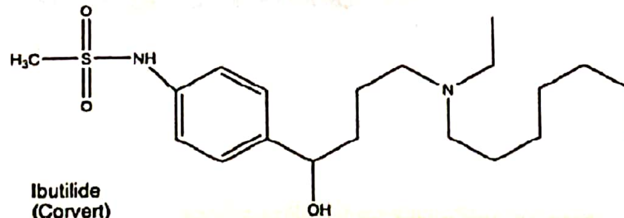
المجموعة III

دوفيتيليد و ايبوتيليد



Dofetilide
(Tikosyn)

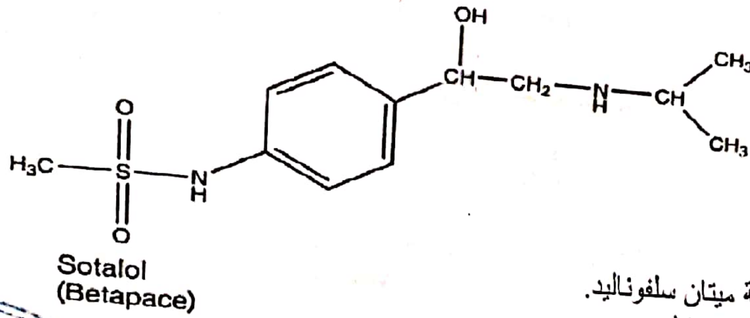
- ينتميان لمجموعة ميتان سلفوناليد.
- دوفيتيليد: حاصر انتقائي لقنوات K اما ايبوتيليد فله تأثير على كل من قنوات K و Na.
- يستعمل دوفتيليد لمنع نكس الرجفان الأذيني او لعلاج اضطرابات النظم البطيني المهددة للحياة .
- يستعمل ايبوتيليد من اجل التحول السريع للرجفان الأذيني او الرفرفة إلى النظم الطبيعي.



Ibutilide
(Corvert)

Sotalol سوتالول

المجموعة III

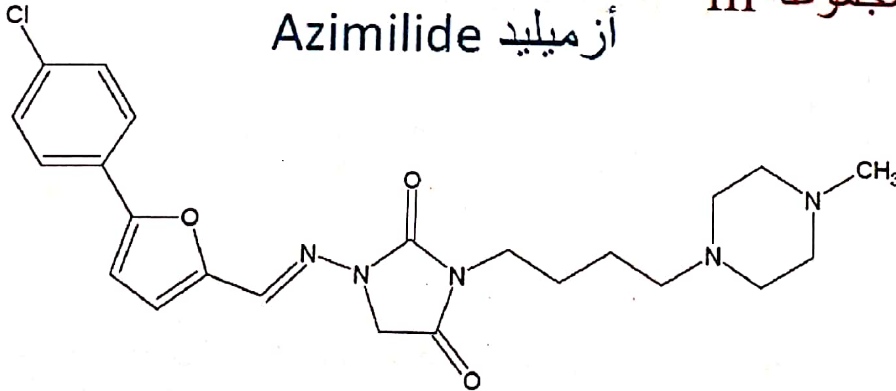




- ينتمي لمجموعة ميتان سلفوناليد.
- يحوي مركز عدم تناظر.
- السماكب الميسر حاصر لبيتا ٢ ولقنوات البوتاسيوم.
- المماكب الميسن حاصر لقنوات البوتاسيوم ولكنه ضعيف الحصر لمستقبلات بيتا
- يطيل فعل الكمون ويزيد من فترة العصيان.
- يستخدم فموياً ولا يستقلب في العضوية بل يطرح مع البول دون تبديل.

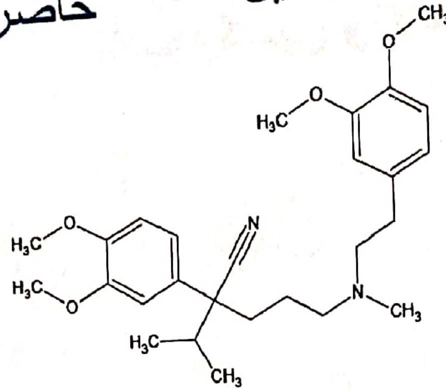
Azimilide أزميليد

المجموعة III



- لا يحتوي لمجموعة ميتان سلفوناليد وهو حاصر لعدة اقنية.
- يحوي حلقة بيبيرازين وفوران وإيميداوزليدين.
- يمتلك تاثيراً جيداً .

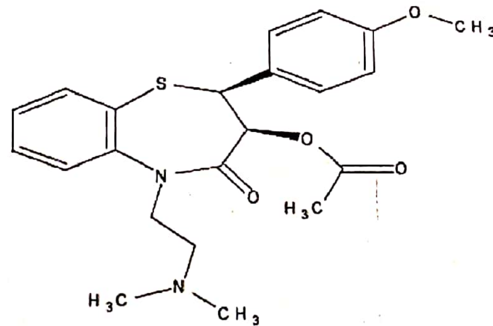
المجموعة IV　　فيراباميل　　حاصرات الكلس





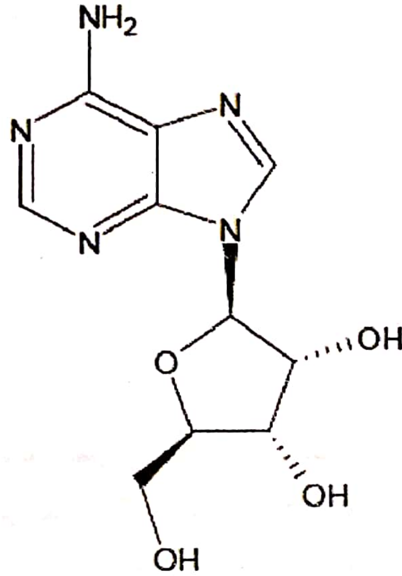
- يستعمل بشكل ملح هيدروكلورايد.
- موسع للأوعية التاجية وهو أول حاصر لقنوات الكالسيوم تم استخدامه لاضطراب النظم.
- مبطئ للعقدة الجيبية الأذينية ويعالج التسرع فوق البطيني.
- يكون الساكب الميسر الاكثر فعالية.
- يستخدم فمويا ووريديا .
- يسبب إمساك وصداع وانخفاضاً في الضغط.
- يقايس بسقياس ابروتون في وسط حمضي.

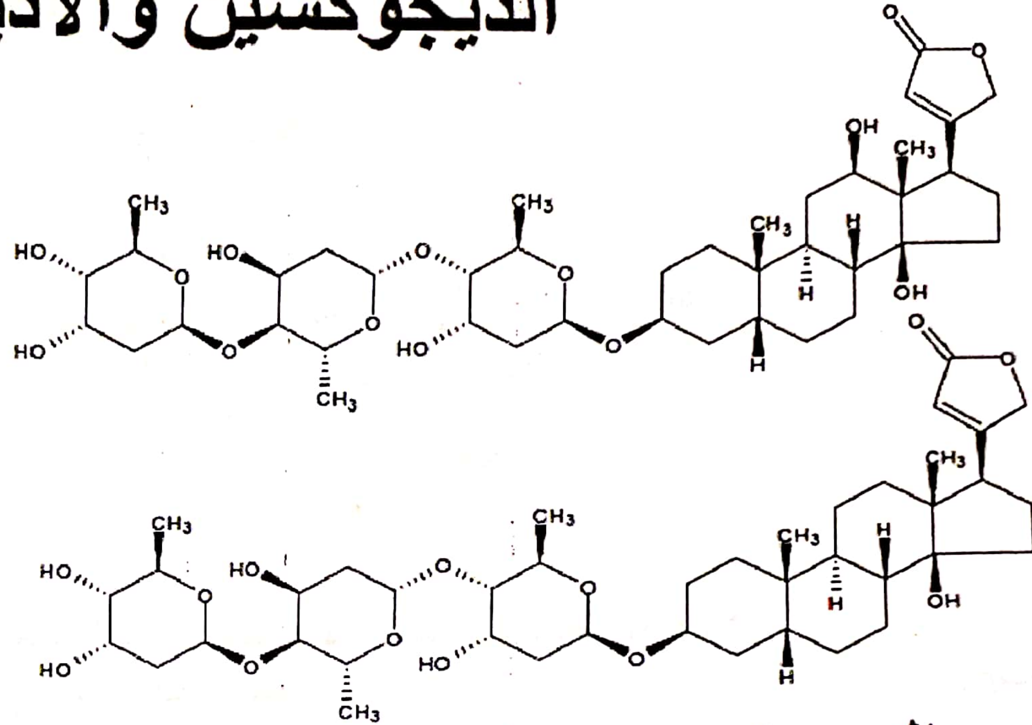
المجموعة IV　　ديلتازيم　　حاصرات الكلس



- يستعمل بشكل ملح هيدروكلورايد.
- تم تطويره في اليابان لعلاج الذبحة.
- يزيد من أكسجة العضلة القلبية ويحل التشنجات في الأوعية الإكليلية.
- أضعف تأثيراً من الفيرباميل **ونصف عمره الحيوي قصير**.

الديجوكسين والأدينوزين



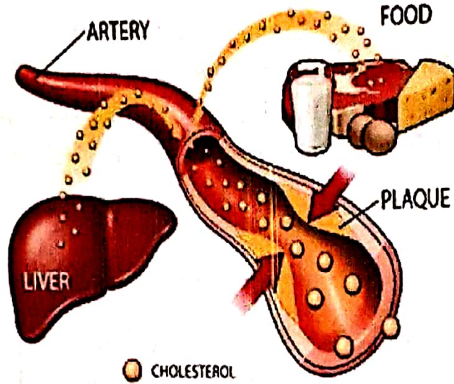


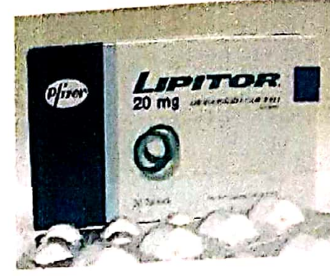
الأدينوزين

الديجوكسين و الديجيتوكسين

- **الأدينوزين**: يبطئ النقل بين العقدة SA و AV.
- يطيل فترة العصيان.
- يملك نصف عمر حيوي لعدة ثواني ويجب إعطاؤه بالتسريب الوريدي.
- يقايس في وسط لامائي يحمض فوق الكلور.

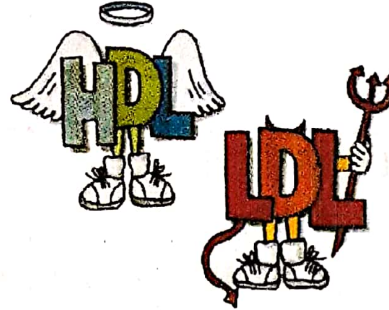
خافضات شحوم الدم
Antihyperlipidemic drugs





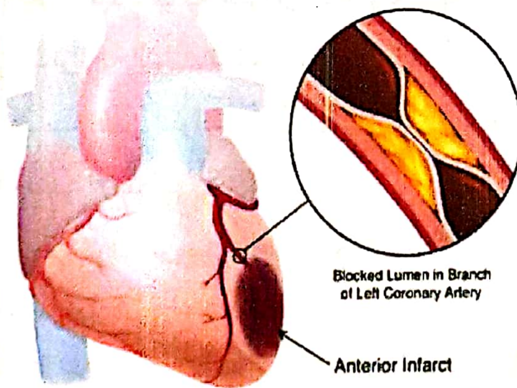


- Cholesterol & Heart Disease:
- LDL: 23 nm
- HDL: 8-11 nm
- Fatty plaques



تصنيف خافضات شحوم الدم

- الرتتنجات المبادلة للحموض الصفراوية.
- مثبطات HMGR.
- مشتقات حمض الفيبريك.
- مركبات غير مصنفة.

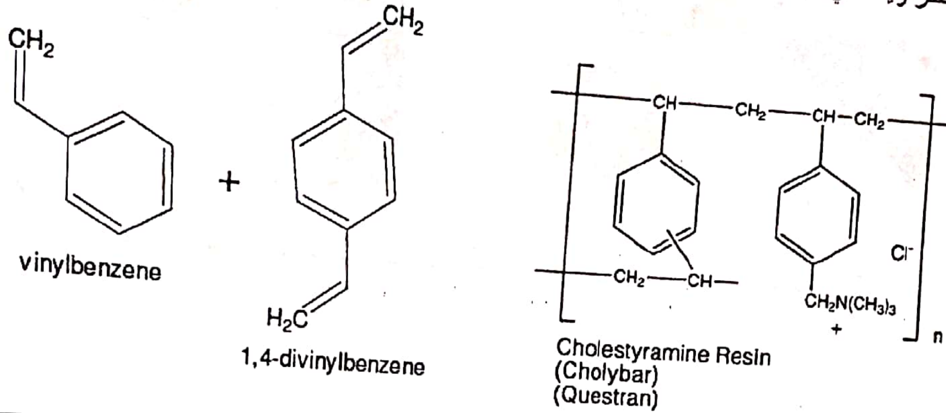


2

cholestyramine

الرتنجات المبادلة للحموض الصفراوية

•بوليمير مشترك: ستيرن ٩٨ % و دي فينيل البنزين ٢%.
• موقع كاتيوني ثابت من ثلاثي ميتيل بنزيل أمونيوم (رباعي) متشرد.
•يستخدم كملح كلوري.
•تتبادل شوارد الكلور مع الحموض الصفراوية في الامعاء الدقيقة مما يمنع امتصاص الدسم.
•يقوم الكبد بتصنيع حموض صفراوية جديدة من الكوليستيرول بسبب نقص الحموض الصفراوية التي لم تمتص مما يسبب نقص الكوليستيرول أيضاً.

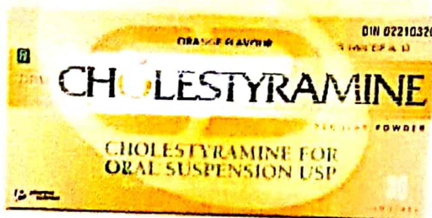


5

cholestyramine

الرتنجات المبادلة للحموض الصفراوية

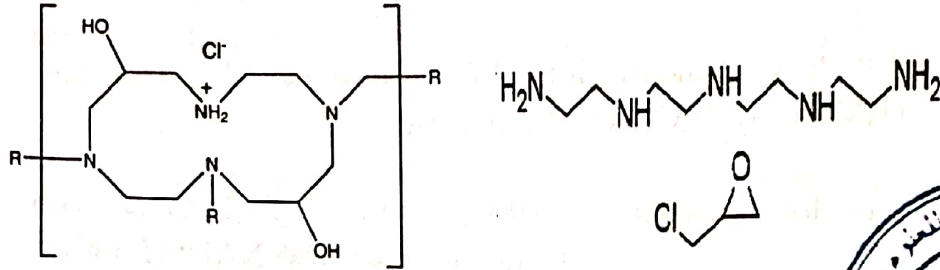
•تتبادل شوارد الكلور مع الحموض الصفراوية في الامعاء الدقيقة مما يمنع امتصاص الدسم.
•يقوم الكبد بتصنيع حموض صفراوية جديدة من الكوليستيرول بسبب نقص الحموض الصفراوية التي لم تمتص مما يسبب نقص الكوليستيرول أيضاً.
•يسبب تقص الكوليستيرول المصلي و TG و LDL.
•يسبب الإمساك.
•يعتبر دواء آمن بسبب عدم امتصاصه.
•الجرعة: ٢-٤ غ يومياً.



6

Colestipol

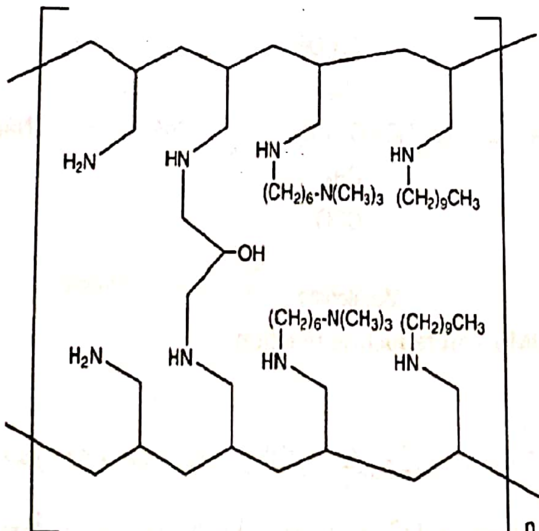
- مركب ذو وزن جزيئي كبير (بوليمير من تترايتيلين بنتا امين مع ايبيكلورهيدرين).
- يشابه الكوليستيرامين بآلية عمله.
- ينقص الكوليستيرول ولا يؤثر على TG.
- يناسب علاج فرط شحوم الدم من النمط II.



Colestipol
(Colestid)



Colesevelam



Colesevelam
(Welchol)

- يشابه بنية الكوليستيرامين والكوليستيبول.
- ليس مبادلاً للأيونات.
- انتقائي للحموض الصفراوية من نمط تري هيدروكسي و دي هيدروكسي.
- لا يسبب الإمساك !!!
- ينقص الكوليستيرول ولا يؤثر على TG.
- يناسب علاج فرط شحوم الدم من النمط II.

8

مثبطات HMGR

•أحد الطرق المتبعة من أجل تخفيض مستوى الكوليستيرول في الدم يتم عن طريق تثبيط اصطناعه.

• هناك ٣٠ أنزيم مشارك في هذا الاصطناع

•إن تثبيط الأنزيم الذي يتوسط مرحلة تحديد معدل الاصطناع للعملية بكاملها سيؤمن تثبط فعال لكامل عملية الاصطناع الحيوي.

إن الأنزيم الذي يتوسط مرحلة تحديد معدل الاصطناع هو أنزيم ريدوكتاز ويدعى:

3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co enzyme A reductase (HMGR) or HMG-COA reductase

• يؤدي هذا التفاعل إلى قلب (HMG-COA) إلى ميفالونات mevalonate بمساعدة NADPH كعامل مساعد Cofactor.

9

مثبطات HMGR

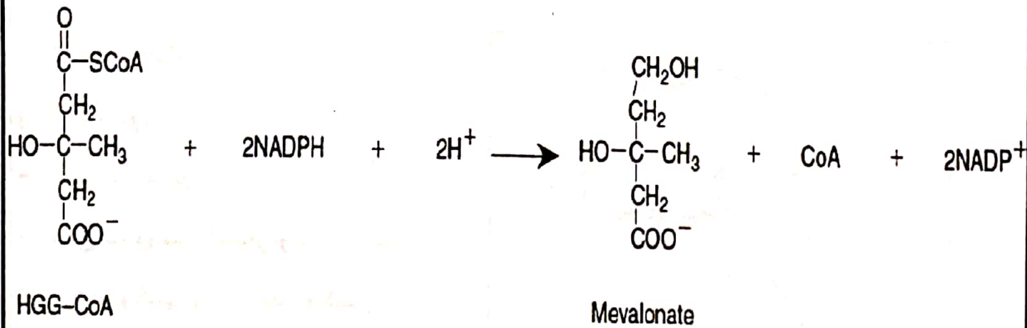


Figure 19.19 • HMG-CoA reductase reaction.

•جرعة واحدة تنقص الكوليستيرول بنسبة ٣٠%.

•تنقص كل من الكوليستيرول و TG و VLDL و LDL.

10

الجيل الأول من الستاتينات

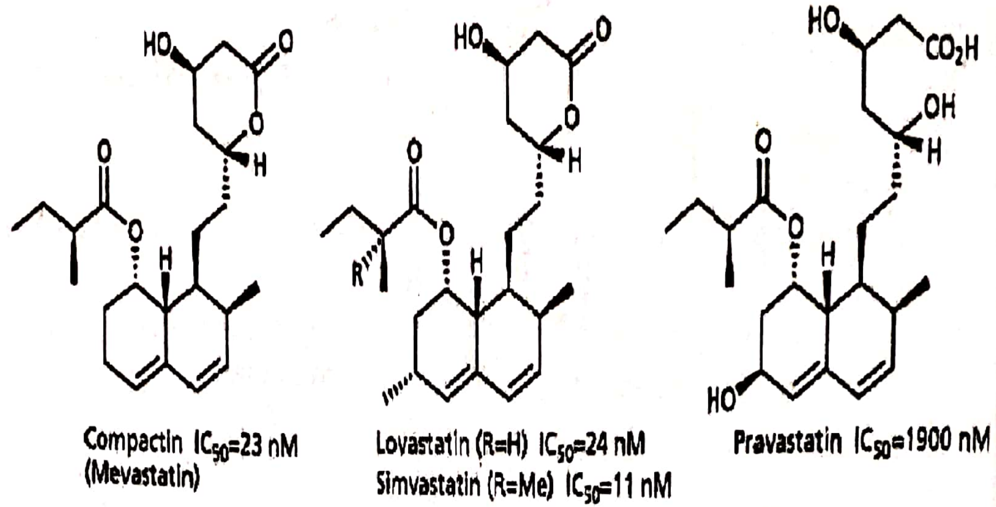


FIGURE CS1.7 Type I statins.



ملاحظات عامة ١

- يعتبر كل من لوفاستاتسن وسيمفاستاتين طليعتي دواء حيث تنفتح حلقة اللاكتون ليتحول إلى المستقلب الفعال.
- لا يعتبر برافاستاتسن طليعة دواء
- تتميز المجموعة الأولى بوجود العديد من مراكز عدم التناظر مما يجعل اصطناع المركبات صعباً.
- تمتلك هذه البنى لنواة ديكالين وتمتلك الرأس القطبي الذي يحاكي في البنية ركازة الأنزيم الطبيعية.

12

البنية العامة

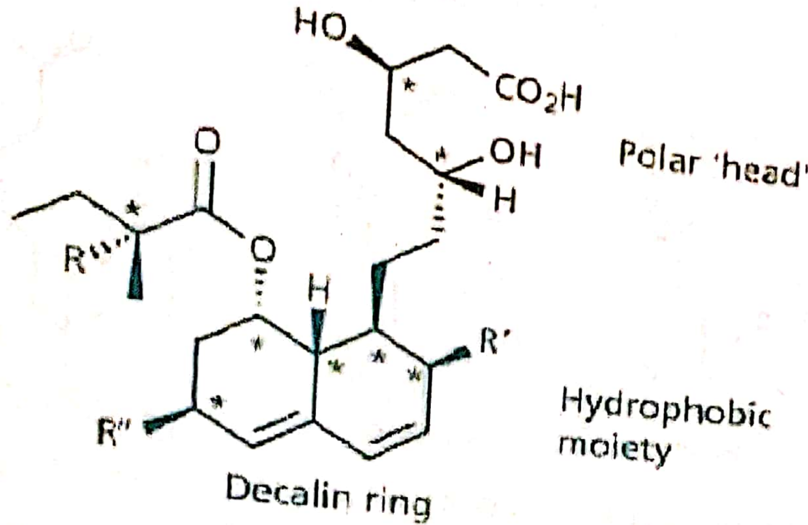


FIGURE CS1.8 General structure for the Type I statins (* represents an asymmetric centre).

13

type I statins

Compactin او **mevastatin**:

•يشكل مركب رأس السلسلة و هو مثبط قوي لـ HMGR و قد تم عزله من فطر penicillium citrinum ويملك ألفة للأنزيم أقوى من الركازة الطبيعية بعشرة آلاف مرة. هذا المركب دخل مرحلة الدراسات السريرية و لم يسوق بسبب تاثيراته الجانبية و السامة.

•**Mevinolin** : تم عزله من Aspergillus terrus وتم تسويقه عام ١٩٨٧ تحت اسم **Lovastatin**

• طليعة دواء ذو نصف عمر حيوي قصير.

•**Simvastatin**: تم تحضيره من لوفاستاتين و سوق عام ١٩٨٨.

•لا يستخدم للحوامل ولا يشارك مع كل من سيكلوسيرين أو السيفالويبورين أو جيمفيبروزيل بسبب نقص إطراحه.

يزيد من تأثير وارفارين وديجوكسين.

•**Pravastatin**: مشتق من كومباكتين و تم تسويقه عام ١٩٩١.

• الأسرع بين سابقيه ولا يصل CNS.

•لا يعطى مع كوليستيرامين.



14

الجيل الثاني من الستاتينات

- Fluvastatin: تم تسويقه عام ١٩٩٤.
- Atorvastatin: تم تسويقه ١٩٩٧عام .
- Cerivastatin: تم تسويقه عام ١٩٩٨. تم سحبه فيما بعد بسبب آثاره الجانبية .
- Rosuvastatin:تم تسويقه عام ٢٠٠٣

15

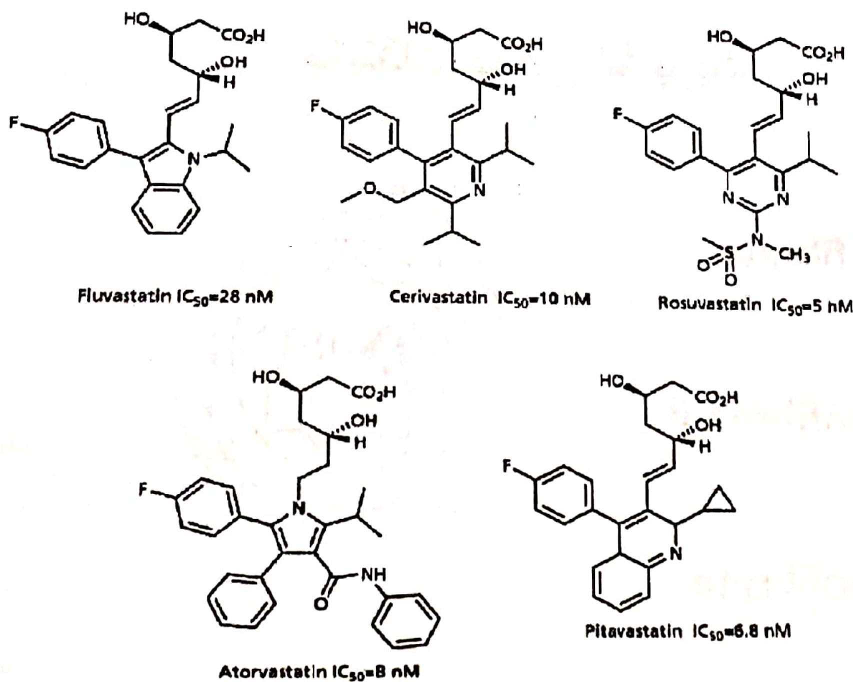


FIGURE CS1.9 Type II statins.

16

ملاحظات عامة ٢

- سيريفاستاتين أكثر هذه المركبات كرهاً للماء فهو يثبط اصطناع الكوليستيرول في مستوى الكبد والعضلات وقد تسبب بوفيات وسحب من السوق.
- روزوفاستاتين أكثرها محبة للماء.
- تثبط الستاتينات تصنيع الكوليستيرول في الكبد فيقوم الكبد بسحب LDL من الدم واستخلاص الكوليستيرول منه وهنا تكون فائدتها الإضافية في خفض مستويات LDL.
- تمتلك كل بنى الجيل الثاني لحلقات عطرية مما يقلل من مراكز عدم التناظر مقارنة مع الجيل الأول.

17

مشتقات حمض الفيبريك

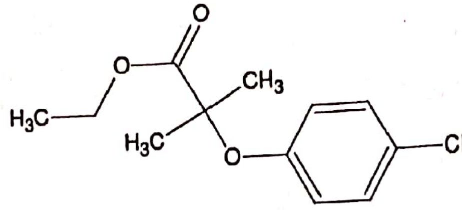
- Clofibrate
- Gemfibroszil
- Fenofibrate

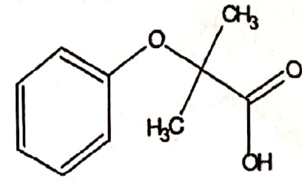


18

مشتقات حمض الفيبريك

Clofibrate

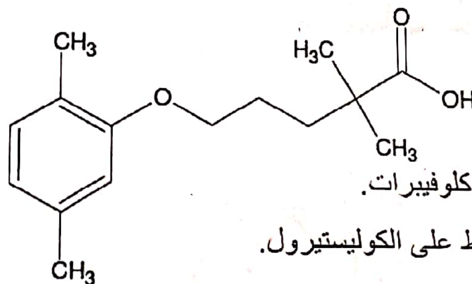


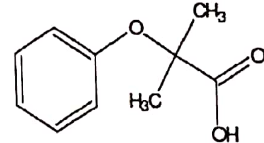


- الاصطناع: ويليامسون.
- حساس للضوء ويتحلمه معطياً حمض كلوفيبرات.
- يطرح الكوليستيرول من الصفراء.
- ينقص VLDL بشكل أساسي و TG وبشكل أقل الكوليستيرول الكلي في المصل.
- يناسب علاج فرط شحوم الدم من النمط IIB و III و IV كما وينظم اصطناع الكوليستيرول الكبدي.
- الآثار الجانبية: هضمية، جلدية، عنانة وأرق وتحصي في المرارة.
- لا يعطى للحوامل مطلقاً.
- تخفض جرعة مضاد التخثر عند المشاركة.

Gemfibroszil

مشتقات حمض الفيبريك



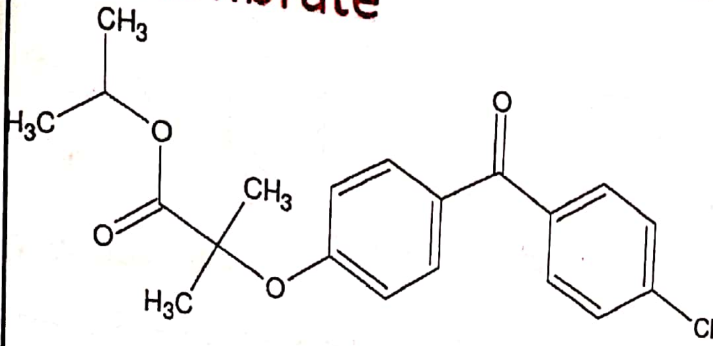


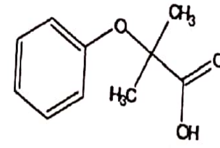
- يطرح الكوليستيرول من الصفراء بشكل أقل من كلوفيبرات.
- ينقص VLDL بشكل أساسي و TG وله تأثير بسيط على الكوليستيرول.
- يستخدم لعلاج فرط شحوم الدم .
- الآثار الجانبية: هضمية، عضلية وتشكل حصيات صفراوية.
- لا يعطى للحوامل مطلقاً.
- لا يستخدم مع لوفاستاتين أو مضاد ات التخثر.
- يحتاج ٢-٥ أيام ليبدأ بخفض الشحوم.



Fenofibrate

مشتقات حمض الفيبريك





- يشبه كلوفيبرات كيميائياً ويحوي نواة عطرية ثانية.
- أكثر محبة للدسم من كلوفيبرات.
- أكثر قدرة على خفض الكوليستيرول و TG.
- يعطى بجرعة أقل كونه اكثر فعالية من الكلوفيبرات وجيمفيبروزيل.



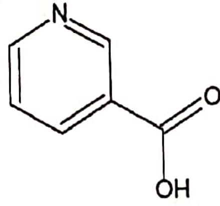
مركبات غير مصنفة

- Niacin
- Beta sitosterol
- Probucol
- Ezitemibe



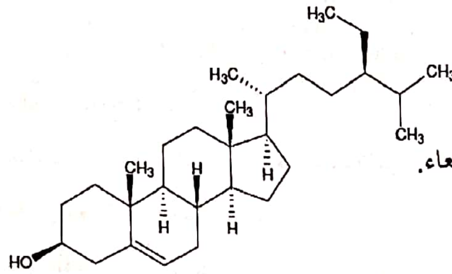
22

Niacine (nicotinic acid)



- يخفض VLDL و LDL و TG كما يخفض مستوى الكوليستيرول.
- يستخدم لعلاج فرط شحوم الدم باستثناء النمط I والشحوم الثلاثية.
- يسبب اضطرابات هضمية واحمرار في الوجه والعنق.
- الجرعة: ٣-٦ غ /اليوم مقسمة على جرعات مع الوجبات.
- المقايسة: بمقياس البروتون في وسط مائي بمحلول هيدروكسيد الصوديوم بوجود مشعر ph-ph.

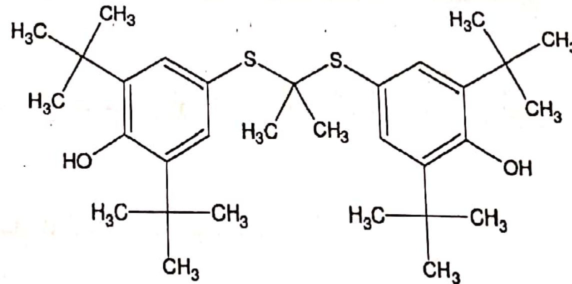
beta-sitosterol



- ستيرول نباتي يشابه الكوليستيرول.
- يحوي جذر ايتيل في الموقع ٢٤.
- يتنافس مع مواقع امتصاص الكوليستيرول في الامعاء.
- امتصاصه ضعيف من الامعاء.

مركبات غير مصنفة

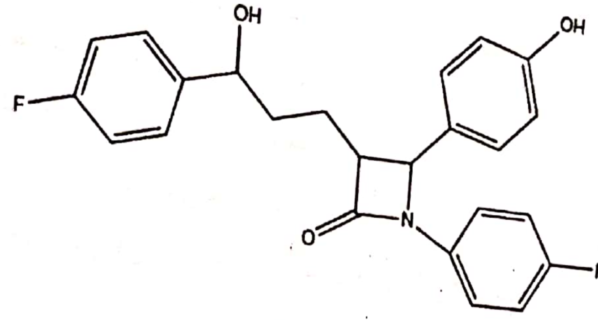
Probucol



- تم تطويره في البداية لصناعة المطاط واللدائن.
- يملك بنية فريدة محبة للدسم وخواص مضادة للأكسدة (مجموعات بوتيل فينول ثالثي مرتبطة بواسطة بروبيل ثيوبروبيليدين).
- يخفض مستوى الكوليستيرول في المصل والكبد ولا يؤثر على TG.
- يخفض LDL .
- الآلية غير واضحة.

Ezetimibe

مركبات غير مصنفة



Ezetimibe

• دواء حديث أدخل عام ٢٠٠٢ من قبل FDA يبلغ نصف عمره الحيوي ٢٢ ساعة.

•ينتمي لمجموعة ٢-أزيتيدينون azetidinon المثبطة لامتصاص الكوليستيرول والتي تستعمل في معالجة ارتفاع الدسم.

•يستعمل وحده أو بالمشاركة مع سيمفاستاتين.

•تنقص مضادات الحموضة من امتصاصه.

•تزيد الفيبرات من تركيزه اما الراتنجات المبادلة للحموض الصفراوية فتنقص من توافره الحيوي.

المشاركات الخافضة للدسم

• راتنجات مع نياسين او احد الستاتينات ولكن ليس لفترة طويلة.
• ستاتين مع نياسين او جيمفيبروزيل.
• سيمفاستاتين مع ايزيتيميب.

26

مسكنات الألم – خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Analgesics, Antipyritics, Nonsteroidal ant-inflamatory drugs (NSAIDS)

مقدمة:

تشتمل زمرة مسكنات الألم **Analgesics** وخافضات الحرارة **Antipyritics** على نحو رئيس على الأسبيرين والباراسيتامول (الأسيتامينوفين) والبروبيفينازون وبعض المركبات الأخرى ذات القرابة البنيوية structural kinship. إن التأثير المضاد للألم لأفراد هذه الزمرة هو أقل شدة من تأثير المورفين ومشتقاته، ومن أجل ذلك فقد أطلق عليها اسم (مسكنات الألم الخفيفة minors analgesics) وهي فعّالة ضد مظاهر الألم ذي الأصل الالتهابي inflammatory. تمتلك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS (تمييزاً لها عن الكورتيزون ومشتقاته) قدرة على خفض الحرارة بالإضافة إلى كونها مضادة للالتهاب.

يعد الأسبيرين الدواء النموذجي لهذه الزمرة فهو مسكن ألم، خافض حرارة، مضاد للالتهاب كما انه مضاد لتكدس الصفيحات بجرعات صغيرة.

هناك سمتين اثنتين رئيستين تميزان مستبعدات الألم التي يطلق عليها المسكنات analgesics عن المسكنات التخديرية أو المخدرات narcotic analgesics أو true analgesics هما الفاعلية المنخفضة لجرعة محددة (التي لا تزداد بازدياد الجرعة) وعدم احتمالية توليد الأدمان addiction.

الاستعمالات الرئيسية:

تخفيف الآلام المتوسطة

حمى الروماتيزم rheumatic fever (مرض له مضاعفات قلبية)

التهاب المفاصل الروماتوئيدي (RA) rheumatoid arthritis

الفصال العظمي Osteoarthritis

النقرس gout

آلام انقطاع الطمث amenorrheia

آلية التأثير

تثبط جميع أصناف NSAIDS على نحو قوي انقلاب (تحول) حمض الأراشيدونيك إلى البروستاغلاندين E2(PGE2). إذ يحدث هذا التثبيط في مرحلة انقلاب حمض الأراشيدونيك، الذي يتحرر تحت تأثير أنزيم الفسفوليباز A في النسج المصابة بالالتهاب بفعل أنزيم مخلّقة البروستاغلاندين (prostaglandin H2 synthetase)، الذي يدعى الآن سيكو أوكسيجيناز cyclooxygenase (COX)، الى بيروكسيدين اثنين حلقيين داخليين (cyclic endoperoxid) PGG2 وPGH2. ويعرف حاليا أن البروستاغلاندين اثنين PGG2 وPGH2 يسببان تقبض الأوعية vasoconstriction والألم. وهذان البروستاغلانديان ينقلبان إلى PGE2 و PGF2α، اللذين يمكن أن يسببا الألم وتوسيع الأوعية.

يختلف هذا التأثير لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية باختلاف كل نوع منها و يعد مناوئا فراغيا.

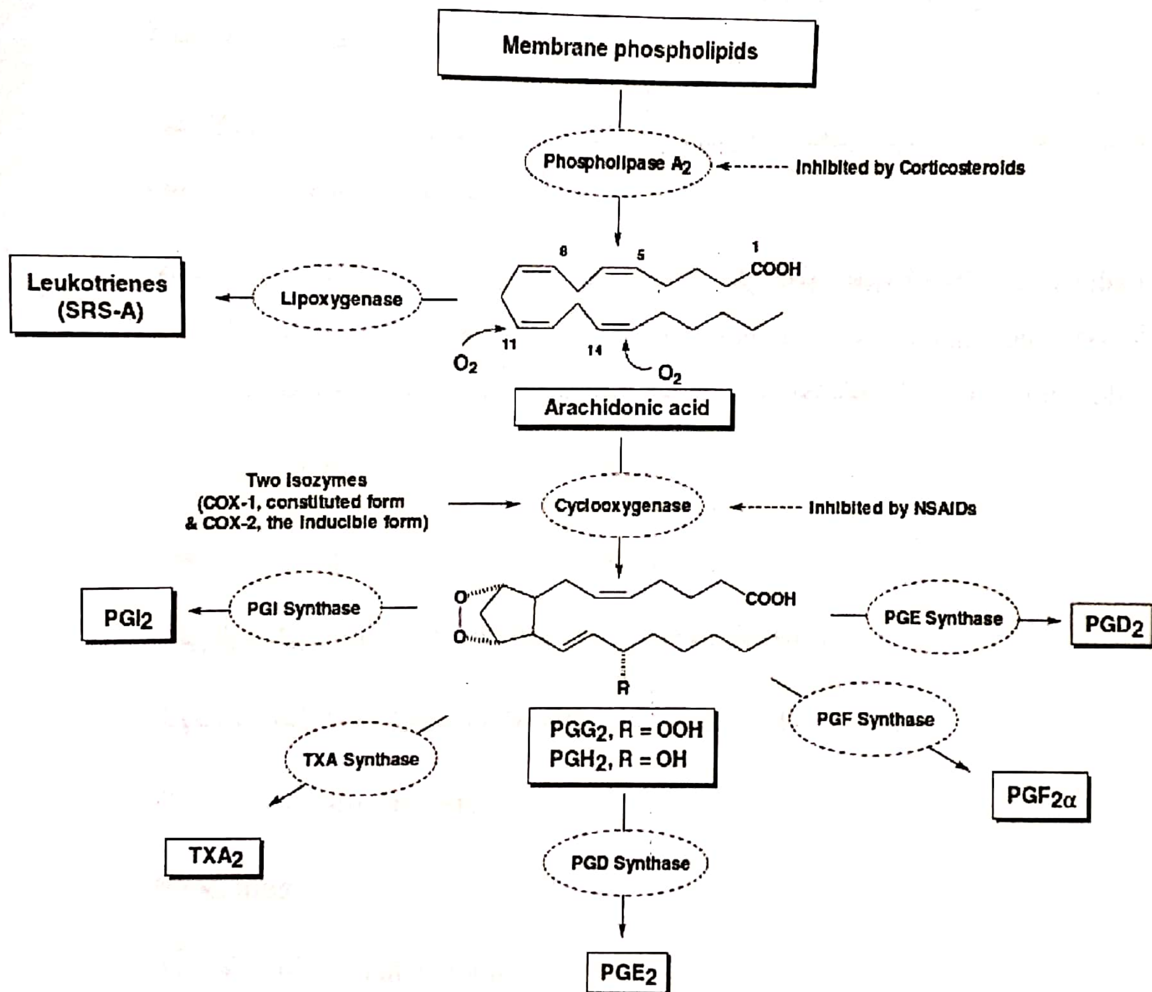


Figure 24.14 • Conversion of arachidonic acid to prostaglandins.

فتح البحث عن مثبطات نوعية للـ COX باحة جديدة للبحث عن NSAIDs تمنع التخليق البيولوجي للـ PGs. فهذا الأنزيم يوجد بحسب شكلين اثنين متقاربين بنيوياً COX2 & COX1 و لهذا فهناك NSAIDs مثبطة للنمط COX1 inhibitors وأخرى مثبطة للنمط COX2 .

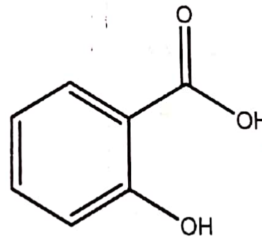
و في الحقيقة فإن معظم الـ NSAIDs تثبط كلا النوعين لكن مع اختلاف في الانتقائية. و يمكن لمثبطات COX2 أن تلغي التأثيرات الثانوية التي تسببها NSAIDs التي تثبط COX1 مثل التاثيرات على المعدة والكلية.

سنتبع في دراسة هذه الزمرة من الأدوية التصنيف حسب البنية الكيميائية:

١- حموض فينولية و مشتقاتها: الساليسيلات
٢- مشتقات الأنيلين و البارا-أمينوفينول : الباراسيتامول
٣- مشتقات البيرازول:
٤- مشتقات حمض الانترانيليك
٥- مشتقات كينولينية
٦- مشتقات أندولية
٧- مشتقات حموض ألكيلية أريلية (عطرية)
٨- مشتقات الأوكسيكام
٩- *selective COX-2 inhibitors*



١- **حموض فينولية ومشتقاتها : الساليسلات**



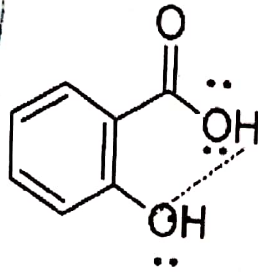
salicylic acid

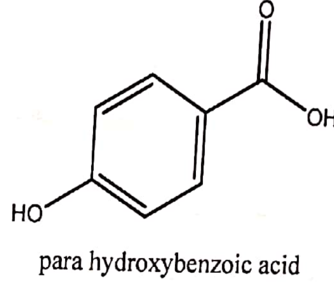
الصفات characteristics :

الفيزيائية :

بلورات أبرية دقيقة أو مسحوق ناعم ، عديم الرائحة ، ذو طعم حلو ثم حمضي واخز ينصهر بدرجة ١٥٧م° ، قليل الانحلال في الماء البارد مقارنة مع بارا هيدروكس بنزوئيك أسيد بسبب تشكيل روابط هيدروجينية داخلية ، ينحل بزيادة في الماء الحار ، ينحل في الكحول .







para hydroxybenzoic acid

الكيميائية:

أ- تفاعلات مجموعة الكربوكسيل ***COOH***-:

- تعطي أملاحا مع القلويات والكربونات
- تعطي إيسترات مع الكحولات أو مع الفينولات
- تعطي أميدات مع النشادر أو الأمينات
- تتفكك بالدرجة العالية من الحرارة وينطلق غاز CO_2.

ب- تفاعلات الوظيفة الهيدروكسيلية الفينولية:

- تعطي فينات *phenate* قلوية مع القلويات
- تعطي التفاعل مع بيروكلوريد الحديد بلون بنفسجي

ج- تفاعلات الحلقة العطرية:

ينحل حمض الساليسيليك في وسط حمض السلفوريك بالبرودة دون حدوث أي تفاعل، أما بالحرارة فتحدث سلفنة في الموضع رقم ٥ ليعطي حمض السلفوساليسيليك. تعطي تفاعلات التبادل للحلقة العطرية (نترجة وهلجنية ..).

د-تفاعل المجموعتان الوظيفيتان معا:

يعطي حمض الساليسيليك راسبا أبيض مع ماء الكلس هو ساليسيلات الكالسيوم الأساسية (المصاوغان ميتا وبارا لا يعطيان هذا الراسب).

المعايرة:

أ- يعاير بمقياس البروم *bromometric* (مزيج برومات وبروميد البوتاسيوم) في وسط حمضي ثم تعاير زيادة البروم بإضافة يوديد البوتاسيوم ويعاير اليود المتحرر بتحت كبريتيت معاير. يتحول حمض الساليسيليك في هذه المعايرة إلى فينول ثلاثي البروم ويستهلك بذلك ست (٦) ذرات بروم والمكافئ هو سدس الوزن الجزيئي.

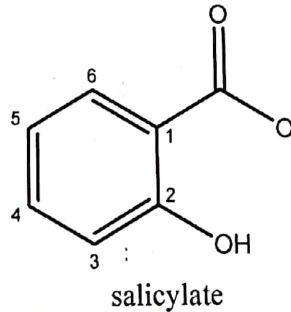
ب- مقياس البروتون: يذاب في الكحول ذو الدرجة الكحولية ٩٠ ويقايس بالصود ٠.١ ن بوجود فينول فتالئين وهنا المكافئ هو الوزن الجزيئي نفسه.

الاستعمال use:

استعمل حمض الساليسيليك سابقا، مضادا لألم الروماتيزم Rhumatisme ولكن أهمل استعماله هذا لأنه مخرش شديد للأغشية المخاطية في المعدة.

يستعمل بشكل لصوق ساليسيلي salicylic collodion لإزالة التآليل والدمامل نظرا لخاصته الحالة للقرنية keratolytic .

الساليسيلات salicylate



salicylate

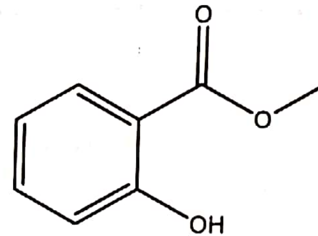
<u>علاقة البنية- التأثير structure-activity relationship (SAR):</u>

- يبدو أن الجزء الفعال هو أيون الساليسيلات. ويبدو أن الآثار الجانبية للأسبيرين، ولا سيما الآثار المعدية المعوية مترابطة مع المجموعة الوظيفية الكربوكسيلية الحمضية.

- إن اختزال (إرجاع) هذه الوظيفة الحمضية (التحويل إلى الأميد الموافق: الساليسلاميد) يحافظ على التأثيرات المسكنة للألم لمشتقات حمض الساليسيليك لكنه يلغي الخواص المضادة للالتهاب.
- قد يؤدي الاستبدال سواء على المجموعة الكربوكسيلية أوالفينولية إلى التأثير في الفاعلية الكامنة والسمية.
- إن وضع مجموعة الهيدروكسيل الفينولية في موضع ميتا أو بارا نسبة لمجموعة الكربوكسيل يلغي الفعالية.
- يؤدي تبادل الحلقة العطرية مع ذرات هالوجينية إلى تعزيز الفاعلية أو السمية.
- يؤدي الاستبدال في الموضع رقم ٥ على الحلقة العطرية لحمض الساليسيليك إلى زيادة الفعالية المضادة للألتهاب (مثال ذلك *diflunisal*).

ساليسيلات الميثيل methyl salicylate





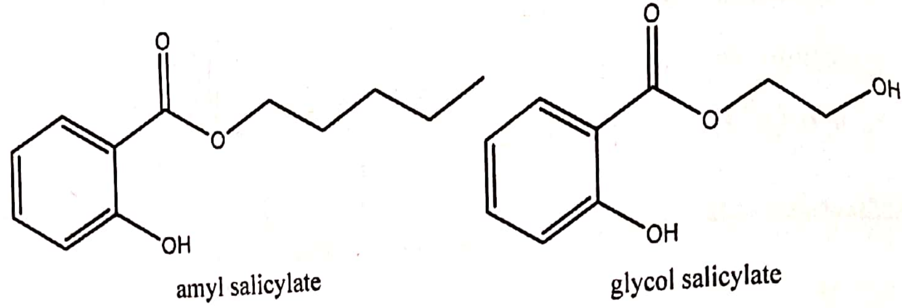
methyl salicylate

الصفات:

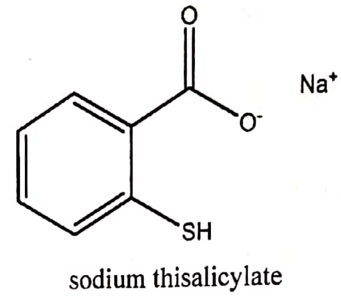
سائل ذو رائحة واخزة وصفية . تعطي تفاعلات الوظيفة الفينولية كما تعطي تفاعلات حمض الصفصاف بعد التصبن saponification. تعاير ساليسيلات الميثيل بإجراء قرينة (منسب) التصبن.

الاستعمال:

لا تستعمل داخلا لأنها سامة جدا ،تستعمل خارجا فقط كمسكنة للألم الروماتيزم بشكل مرهم ٣-٥ % لكن يفضل عليها ايسترات أخرى مثل ساليسيلات الأميل- وساليسيلات الغليكول....



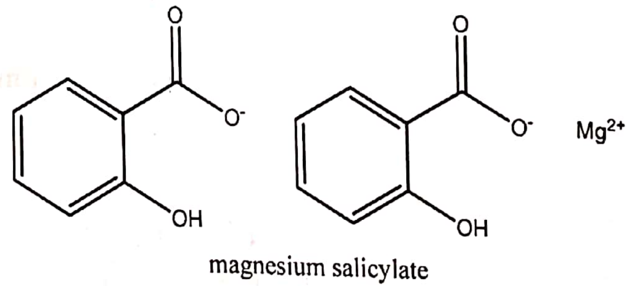
ثيوساليسيلات الصوديوم sodium Thisoalicylate



تعد ثيوساليسيلات المضاهئ الكبريتي أو الثيولي لساليسيلات الصوديوم فهي تنحل وتمتص على نحو أفضل منها وهذا ما يسمح بتخفيض الجرعات

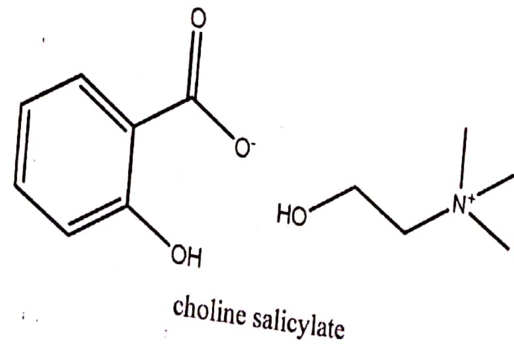
تستعمل في حالة النقرس gout وحمى الروماتيزم والآلام العضلية وتعطى حقنا بمقدار ١٠٠-١٥٠ملغ كل٣-٦ساعات مدة يومين ومن ثم بمقدار ١٠٠ ملغ مرة أو مرتين في اليوم

ساليسيلات المغنزيوم Magnesium salicylate



تعد ساليسيلات المغنزيوم مستحضراً للساليسيلات خال من الصوديوم لأجل الاستعمال عندما يكون تناول الصوديوم مقيّداً وتتميز بكون آثارها الجانبية المعدية والمعوية أقل كما وتستعمل بمقدار ساليسيلات الصوديوم بالمشاركة مع ساليسيلات الكولين.

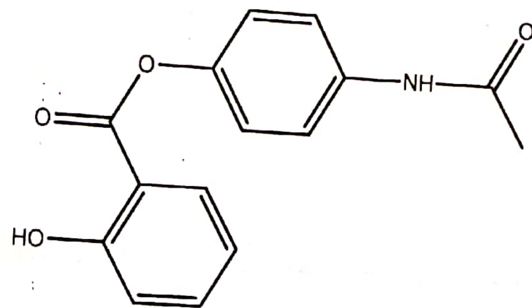
ساليسيلات الكولين choline salicylate



choline salicylate

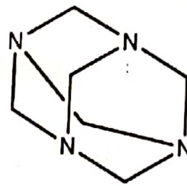
كثيرة الذوبان في الماء وأسرع امتصاصاً من الأسبيرين

سالوفين salophene

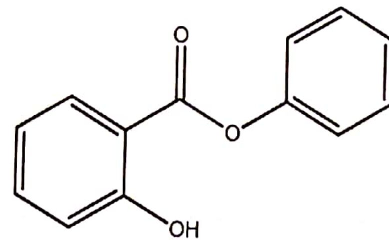


- هو ساليسيلات بارا أسيتيل أمينوفينيل ، وهو أقل سمية بـ (٥-٦) مرات من ساليسيلات الصوديوم .
- يحوي مجموعتين فعالتين في تسكين الألم (حمض الساليسليك والفيناسيتين).

ساليسيلات الفينيل phenyl salicylate



methenamin

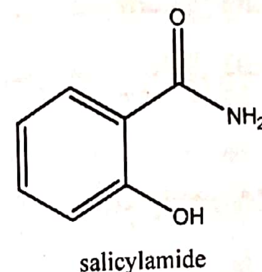


phenyl salicylate

يتوفر هذا السالول (ايستر حمض الصفصاف والفينول) بشكل توليفة مع الميثينامين methenamin (hexamethylentetramin) وقلويد الأتروبين كمطهر للجهاز البولي وكمسكن، ويستعمل خارجا بشكل مرهم (١٠%) للوقاية من أشعة الشمس.

الساليسلاميد ومشتقاته salicylamide and derivatives





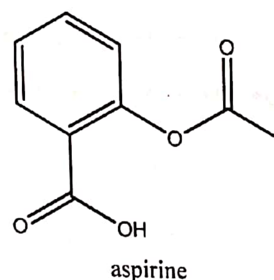
salicylamide

الاستعمال:

يستعمل الساليسيلاميد لأجل تأثيره المسكن للألم والمضاد للالتهاب والخافض للحرارة يعطى بشكل تحاميل بمقدار (٠,٥) غ يوميا بالمشاركة مع سلفات الكينين وقد قلّ استعماله حالياً.



الأسبيرين Aspirin



aspirine

الاستحصال:

يستحصل بمعالجة أنهيدريد الأسيتيك مع حمض الساليسيليك بوسط حمض الأسيتيك أو بتأثير كلوريد الأسيتيل على حمض الساليسليك في وسط من البيريدين.

الصفات:

مسحوق او بلورات ذات طعم حامض خفيف قليل الانحلال في الماء،ينحل في الأثير والكحول ،وهو مخرش. يتحلمه محلوله المائي بسهولة معطياً حمض الخل وحمض الصفصاف كما ويتصبن بالقلويات بسهولة.

الذاتية:

- تفاعل محلوله المائي حامضي على ورقة عباد الشمس

- التسخين مع حمض السلفوريك ٢٠% حتى الغليان يسبب ظهور راسب هو حمض الساليسليك والذي يعطي مع بيركلور الحديد لون بنفسجي. وأما الرشاحة التي تحوي حمض الخل ستعطي بالتسخين مع الكحول الايتيلي خلات الايتيل ذات الرائحة الوصفية.

- لا يعطي محلول الأسبرين المشبع لون بنفسجي مع بيركلور الحديد مباشرة بل يتحلمه ببطء ويظهر اللون تباعاً.

المعايرة:

١- طريقة استروك asturc:

تعاير أولا الوظيفة الحمضية مباشرة بالصود ثم تعاير بعدها الوظيفة الاستيرية وذلك بإضافة زيادة من الصود وبالحرارة من ثم معايرة زيادة الصود بالحمض،كما يلي:

يذاب ١.٨ غ من الأسبيرين في ٦٠مل من الكحول درجة°٩٠ ثم تضاف قطرتان من الفنول فتالئين ويستل من محلول الصود النظامي حتى ظهور لون وردي(يجب أن يصرف ١٠ مل من الصود إذا كان الأسبيرين نقيا) ثم يضاف على المحلول المعتدل ٢٠ مل من الصود النظامي ويغلى لمدة ربع ساعة تحت مبرد عكوس وتعاير زيادة الصود النظامي بحمض كلور الماء النظامي (يجب ان يكون المصروف من الصود نفسه وإلا تحسب النقاوة من مصروف الصود فقط).

٢- طريقة دستور الأدوية الدولي:

يوزن ٠.٣ غ من الأسبرين ويضاف ٥٠ مل من الصود عشر النظامي ويغلى بهدوء ومن ثم نعاير زيادة الصود بحمض السلفوريك عشر النظامي بوجود مشعر فينول فتالئين كما وتجرى تجربة شاهد.

تنافرات الأسبرين incompatibility:

مع الأجسام القلوية مثل بيكربونات الصوديوم وقلويد الكينين وأملاح الحديد وأملاح اليود الصودية والحموض الحرة والقلويات.

التاثير الفارما كولوجي والاستعمال:

يتمتع الأسبيرين بتأثير خافض للحرارة حيث يسبب انخفاضا في الحرارة المرتفعة عند حيوانات التجربة ولكن ليس له تأثيرا في الحرارة عندما تكون طبيعية. وينتج هذا التأثير من قدرة الاسبيرين على تنبيه مركز الوطاء hypothalamus وتوسيع الأوعية الجلدية.

ويتمتع الأسبيرين أيضا بتأثير مضاد للالتهاب Anti inflammatory بمقدار دوائي أكبر من المقدار المسكن للألم

ويؤثر الأسبيرين أيضا في تركيز حمض اليوريك Uric Acid في الجسم وذلك حسب المقدار المستعمل فهو طارح لحمض اليوريك Uricosuric بمقدار ٤غ وما فوق يوميا ويعود ذلك لتأثيره المثبط لإعادة الامتصاص الأنبوبي وتحريض انطراحه في البول ومع ذلك فانه لا يستعمل لأجل هذه الغاية، أما بمقدار أقل من ٤غ فهو يرفع تركيز حمض اليوريك بالإضافة إلى ذلك فهو يثبط التأثير المخفض لتركيز حمض اليوريك للمركبات الحالة لهذا الحمض إذا ما استعمل بالمشاركة معها.

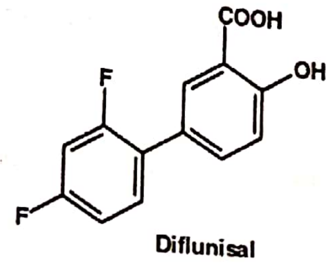
وأخيرا يتمتع الأسبيرين بتأثير مضاد للتخثر حيث يثبط عملية تكدس الصفيحات الدموية blood platelet في الأوعية الدموية بمقدار ٨١ ملغ يومياً . ينصح بإيقاف استعماله قبل العمليات الجراحية بمدة معينة.

التأثيرات الجانبية: تفاعلات تحسسية، وذمة Odema في المزمار glottis عند الأطفال . وقد نصح مؤخراً بعدم إعطائه للإطفال تحت سن ١٦ عام. يسبب لدى المصابين بالربو Asthme تضيقا في القصبات ونزفا أنفيا Rhinorrhea . يؤدي الاستعمال بمقادير كبيرة إلى طنين في الأذن وصمم مؤقت.

يستعمل الاسبيرين عن طريق الفم في حالة النزلة الوافدة، آلام الشقيقة migraine، وآلام التهاب المفاصل الروماتويدي يستعمل أحيانا بشكل تحاميل أو بشكل مضغوطات فوارة . كذلك يستعمل الأسبيرين بشكل محلول في أمبولات معدة للحقن تحتوي إما على ملحه مع الحمضين الأمينين الليزين lysine والغليسين glycin المتوافرين تجاريا ، وإما على مزيج من الأسبيرين وغليسروفوسفات الصوديوم المتوافر تجاريا

لا يعطى الأسبيرين الفوار للمحميين عن الملح . كما ولا يعطى في حال النزوف والقرحة المعدية.

الديفلونيزال Diflunisal



Diflunisal

علاقة البنية –التأثير:

ظهر أن إدخال مجموعة كارهة للماء hydrophobic في الموضع ٥ في بنية حمض الساليسيليك قد حقق فاعلية اطول وأقل تأثيراً على المعدة، فالديفلونيزال أكثر فعالية بمرتين من الأسبيرين ومدة تأثيره أطول بمرتين أيضاً.

الاستعمال:

معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي osteoarthritisو يعطى بمقدار ٢٥٠-٥٠٠ ملغ/يوم

مشتقات الأنيلين والبارا-أمينوفينول

لمحة تاريخية وعلاقة البنية التأثير:

أدخل الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) عام ١٨٩٣ الذي بقي ٥٠ عاما قيد الاستعمال دون هذه "الشهرة" حتى تبين بأنه مستقلب للأسيتانيليد (أوقف استعماله بسبب تأثيراته على هيموغلوبين واليرقان) وفيناسيتين (أوقف استعماله بسبب السمية الكلوية) إذ يستعمل على نحو واسع كخافض للحرارة ومسكن للألم ويباع دون وصفة طبية لكنه يفتقر للفعالية المضادة للالتهاب.

تبين من خلال دراسة SAR :

- مشتقات الأمينو فينول هي الأقل سمية.
- الإيتر الايتيلي ذو تأثيرات جانبية أقل من الإيتر الميتيلي والبروبيلي.
- الاستبدال على ذرة النتروجين يقلل الفعالية.

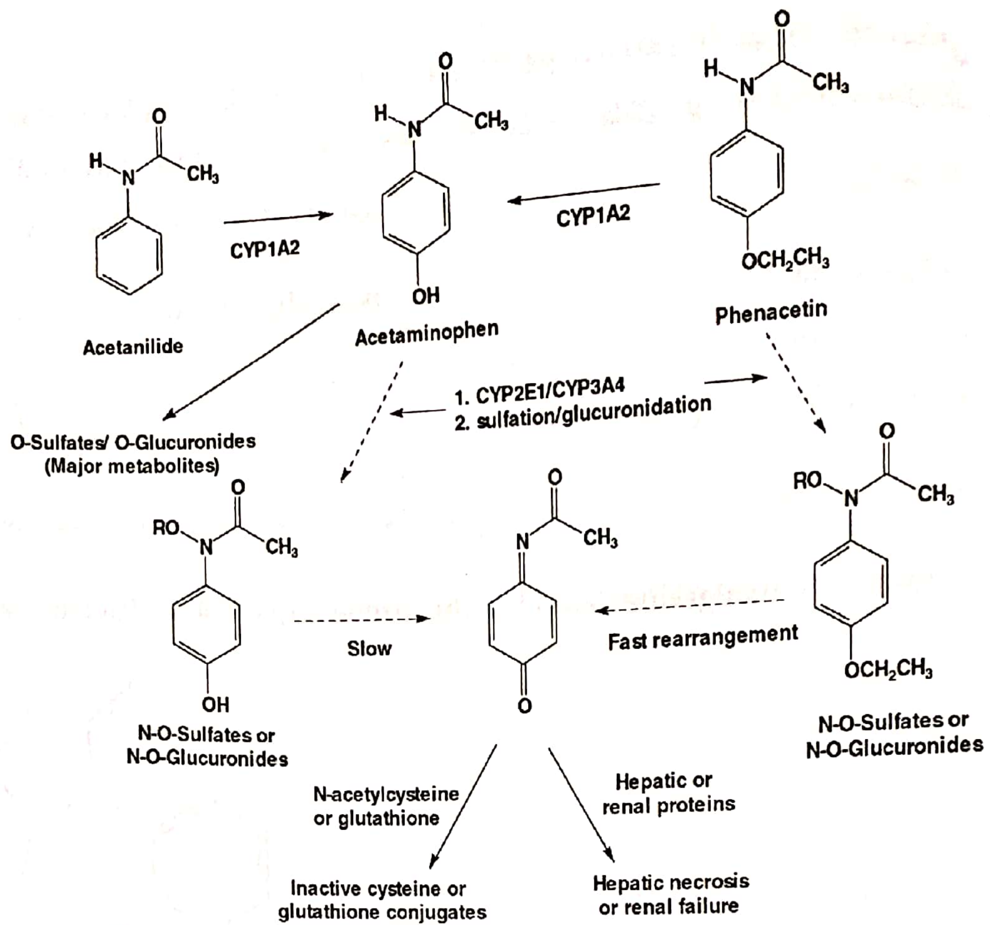
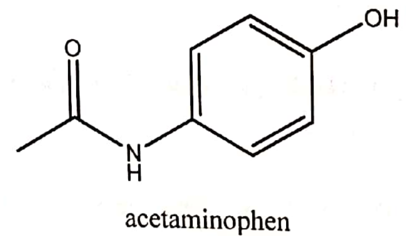


Figure 24.23 ● Metabolic activation of acetaminophen and phenacetin.



الاسيتامينوفين (الباراسيتامول) acetaminophen



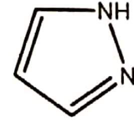
الصفات:

مسحوق بلوري بلون أبيض ،ذو طعم مر خفيف عديم الرائحة. قليل الذوبان في الماء ويذوب في المحاليل القلوية إذ أن تفاعل محلوله المائي حامضي.

الاستعمال:

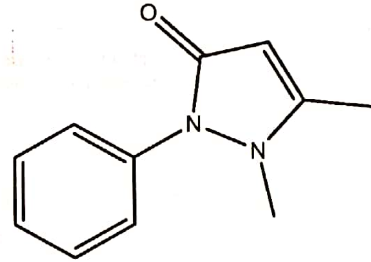
خافض للحرارة ومسكن للألم ولكنه لا يملك التأثير المضاد للالتهاب. وبعكس الأسبيرين ، فإنه ثابت في المحاليل المائية فيتوفر بأشكال صيدلانية جرعية سائلة وهذا مما يشكل ميزة له في الاستعمال عند الأطفال. يعطى بمقدار ٠.٥ وحتى ٢ غ في اليوم.

مشتقات البيرازول pyrazole Derivatives



pyrazol

أنتي بيرين Antipyrine أو الفينازون phenazone أو أنالجيزين analgesine



phenazone

الصفات الكيميائية:

- يعطي تفاعلات الأساس العضوي الأزوتي (تفاعلات القلويدات).
- نظراً لاحتوائه على ذرة هيدروجين نشيطة في الموضع ٤ فإنه يتفاعل :
  - مع حمض النتروس الوليد ويعطي لونا أخضر هو لون نتروز -٤أنتي بيرين.
  - مع الفورمول يعطي راسب أبيض هو ميتان مضاعف الانتي بيرين.
  - مع اليود راسب يودو أنتي بيرين.
- يعطي الأنتي بيرين مع محلول بيركلوريد الحديد ١% يعطي لون أحمر دموي يتحول بإضافة حمض السلفوريك إلى الأصفر . يعود اللون الأحمر للظهور في حال إضافة إضافة بيركلوريد الحديد من جديد.

المعايرة:

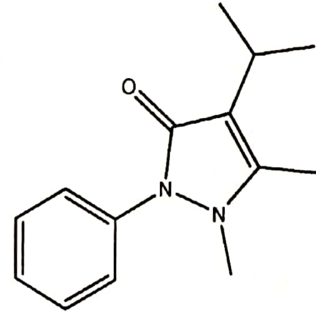
يعاير بكمية زائدة من اليود وتعاير زيادة اليود بتحت الكبريتيت المعاير،كل جزيء أنتي بيرين يستهلك ذرتي يود، فالمكافئ من الأنتي بيرين هو ١\٢الوزن الجزيئي.

الاستعمال:

مسكن للألم خافض للحرارة ومضاد للالتهاب بمقدار ١-٤ غ باليوم (برشام او جرعة)، له استخدام مرقئ كونه مقبض للأوعية. يؤثر الأنتي بيرين موضعياً تأثيرا شالا للأعصاب الحسية والحركية مما يؤدي إلى حالة من التخدير وتضيق الأوعية

لم يعد يستعمل حاليا إلا بشكل توليفة مع البنزوكائين كقطرة للأذن نظراً لأعراضه العصبية والجلدية.

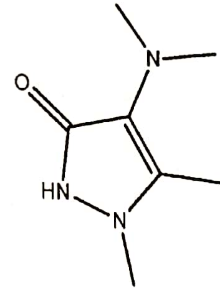
بروبيفينازون propyphenazone



propyhenazone

يستعمل في مواقع استعمال أنتيبيرين بمقدار ٠.٣-٠.٥ غ ويستعمل داخلياً حتى الآن.

البيراميدون pyramidon



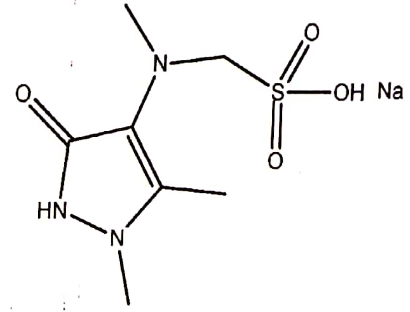


pyramidone
aminophenazon
amidopyrine

الاستعمال:

مسكن للألم وخافض للحرارة أقوى بمرتين أو بثلاث مرات من تأثير الأنتي بيرين ولكن تأثيره المضاد للالتهاب أخف من تأثير فينيل بوتازون. يعطى عبر الفم او بشكل تحاميل. يسبب استعمال البيراميدون بعض أعراض عدم تحمل هضمية كما يؤدي أحيانا إلى إنقاص عدد الكريات البيضاء Agranulocytoisوهذا ما أدى إلى إلغاء استعماله في السنوات الأخيرة ، ويمكن أن يعطى البيراميدون في العضوية الحية مشتقات نتروزية تدعم التأثير المسرطن وبخاصة لدى المدخنين وهذا مما أدى إلى إيقاف استعمال عالميا.

نوفالجين novalgine



novalgine

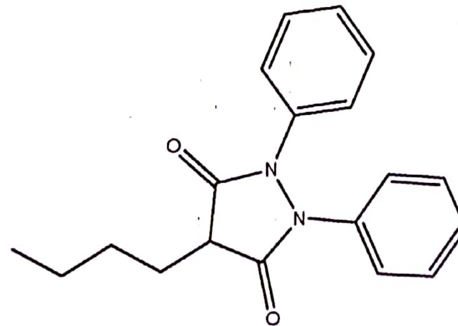
هو ميتيل أمينو أنتيبيرين ميتان سلفنات الصوديوم

الاستعمال:

يتمتع بخواص مسكنة للألم أقوى من البيراميدون وبخواص خافضة للحرارة ومضادة للالتهاب يعطى بمقدار (١-٣) غ يوميا عن طريق الفم أو حقنا في العضل أو في الوريد أو بشكل تحاميل. وقد أوقف استعماله أيضا في السنوات الأخيرة.

فينيل بوتازون phenylbutazone

بوتازوليدين butazolidine

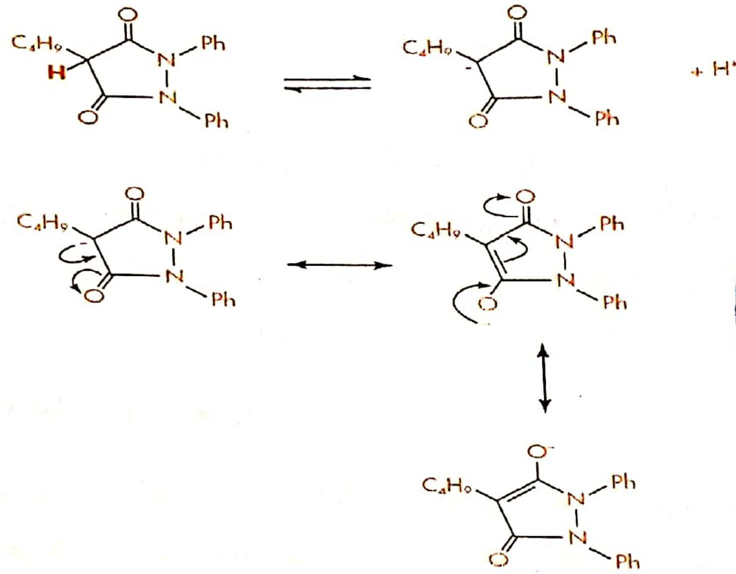


phenylbutazone

الصفات الفيزيائية: مسحوق أبيض مصفر ذو طعم مر لا ينحل بالماء. له طيف وصفي بالأشعة فوق البنفسجية.

الصفات الكيميائية:

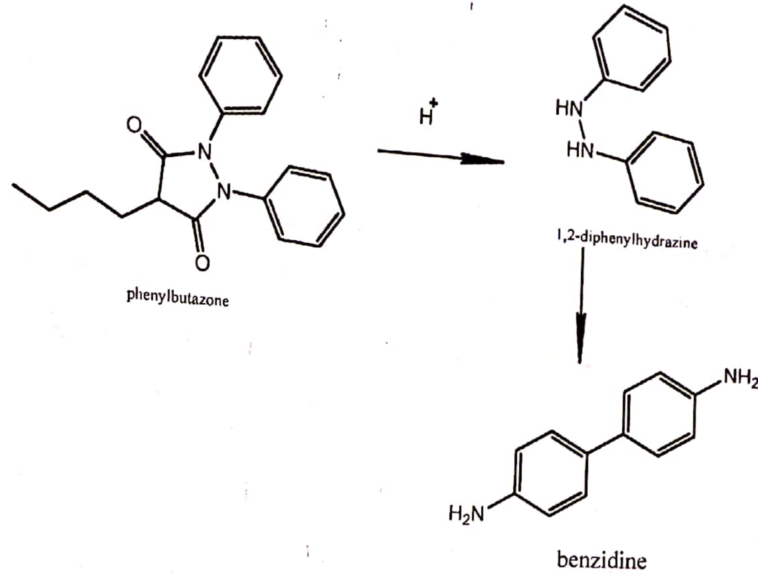
أ- يتمتع البوتازوليدين بخاصة حمضية ، حيث يوجد بشكل صيغتين متصاوغتين: صيغة إينولية *enol* وأخرى كيتونية *ketone*. ينتج من وجود الصيغة الإينولية بروتون نشيط $pK_a=4.5$ مما يجعله منخل في القلويات ويشكل مع أملاح المعادن الثقيلة أملاح غير منحلة ملونة.





ب- تفاعل الهيدروجين النشيط: يتفاعل مع البروم في محلول كحولي ويعطي راسب مبلور أصفر اللون.

ج- يتحمله البوتازوليدين بتأثير حمض الأسيتيك وحمض الهيدروكلوريك ليعطي ثنائي فينيل هيدرازين الذي يعاني تنحيا transposition داخليا معطيا البنزيدين، وهذا الأخير يعطي تفاعل الديازة مع حمض النتروس الوليد. ولدى إضافة محلول بيتا نافتول يتشكل مركب آزوتي (راسب بني محمر).



المعايرة:

يسلك الفينيل بوتازون سلوك الحموض أحادية الحموضة monacid في وسط أسيتوني : يذاب (١)غ موزونة بمضبوطية في ٣٠ مل من الأسيتون ويعاير بالصود عشر النظامي بوجود الفنول فتالئين، تجرى تجربة شاهدة دون وضع الفينيل بوتازون والفرق بين المصروفين يعادل الكمية المستهلكة من الصود والمكافئ من الفينيل بوتازون هو وزن جزيئي واحد.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يتمتع بفعالية مضادة للالتهاب قريبة من فعالية الكورتيزون وبخاصة في مرحلة الطور الأول من أطوار التفاعل الالتهابي يؤثر بشكل خفيف في إطراح حمض اليوريك عن طريق إنقاص إعادة الامتصاص النبيبي.

يحتبس الصوديوم والماء وينقص حجم البول

للفينيل بوتازون تأثيرا على الدم فهو ينقص عدد الكريات وقد يكون خطيراً في بعض الأحيان .

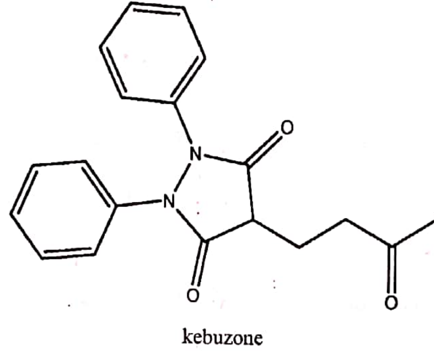
يؤدي استعماله إلى عدم تحمل تتجلى في:

- اضطرابات هضمية: غثيان واقياء وآلام معدية.
- اضطرابات عصبية: دوار، أرق اضطراب مزاج.
- تفاعلات تحسسية: اندفاعات جلدية.
- اضطرابات في مكونات الدم: فقر دم، نقص صفيحات، نقص كريات بيض.

استخدم كمضاد التهاب في الروماتيزم المفصلي الحاد وآلام النقرس فموي وجهازي وتحاميل).

في السنوات الأخيرة لم تعد الشركات الدوائية تسوق هذا المركب.

كيبوزون kebuzone

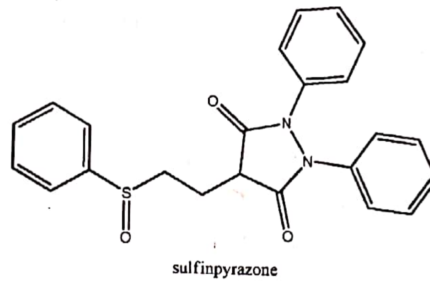


kebuzone

الاستعمال:

يتمتع الكيبوزون بخواص مسكنة للألم خافضة للحرارة ومضادة للالتهاب يسبب استعماله المتكرر اضطرابات كلوية وكبدية مما حد من استعماله.

سولفين بيرازون sulfinpyrazone



sulfinpyrazone

علاقة البنية بالتأثير SAR:

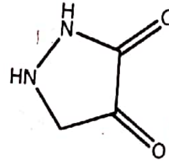
استبدلت بمجموعة الكربونيل في كيبوزون مجموعة سلفونية في مستوى جذر البوتيل المتبادل على الكربون ٤ في نواة بيرازوليدين وهذا ما خفف التأثير المضاد للالتهاب وظهور تأثير طارح لحمض البول.

الاستعمال:

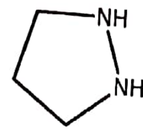
يستعمل السولفين بيرازون في معالجة النقرس gout فهو يسمح بتسكين الألم وبزيادة اطراح حمض اليوريك عن طريق تثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي. يعطى بمقدار ٠.٣-٠.٤ غ يومياً

يسبب استعمال السولفين بيرازون الأعراض الثانوية نفسها التي تسببها مشتقات البيرازوليدين دي اون السابقة.

مشتقات بيرازوليدين دي اون مختلفة



pyrazolidinedione



pyrazolidine

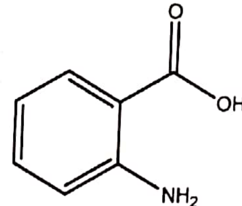
تم الحصول على مجموعة مركبات مشتقة من نواة بيرازوليدين دي أون من خلال SAR نسبة إلى فينيل بوتازون إلا أن هذه المركبات ذات تأثيرات جانبية معدية وكلوية.

بيبيبوزون pipebuzone، بيرازينوبوتازون pyrazinobutazone، بوماديزون Bumadizone، كلوفيزونclofezone، سوكسيبوزونSuxibuzone، أزابروبازون Azaprobazone.

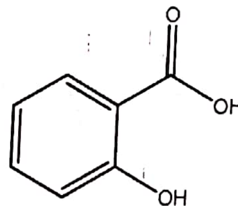


٤ ـ مشتقات حمض الانثرانيليك

Anthranilic Acid Derivatives



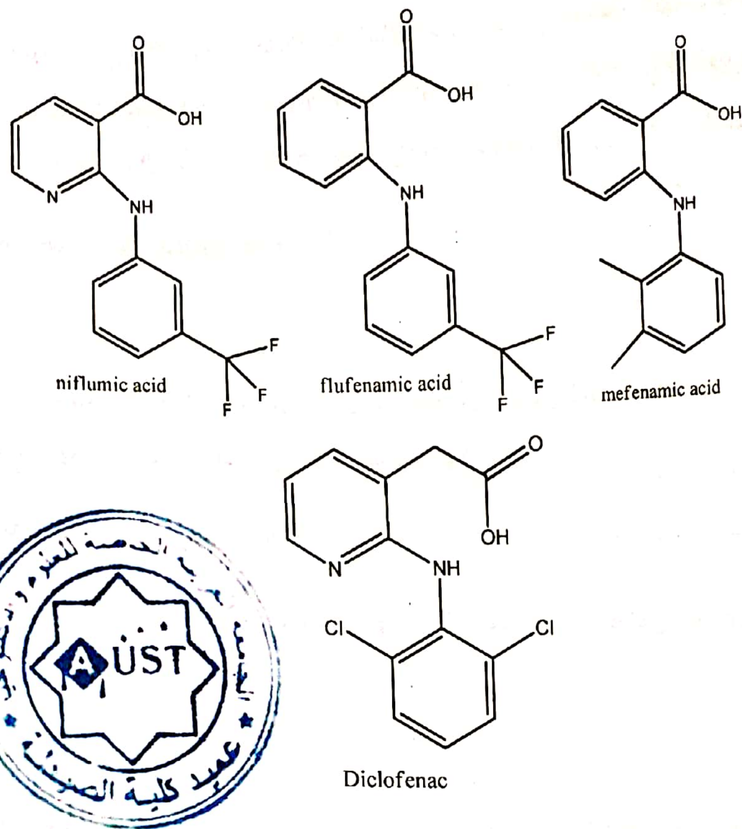
Anthranilic Acid



salicylic acid

تم الحصول على حمض أنترانيليك من استبدال مجموعة أمينية في الموقع أورتو بمجموعة الهيدروكسيل في حمض الصفصاف.

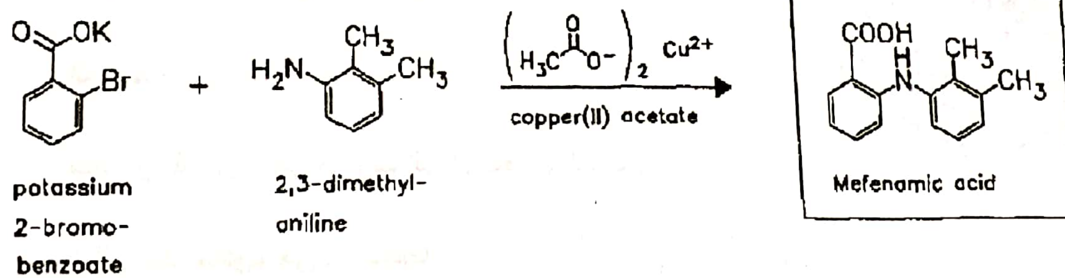
لا يستعمل حمض أنترانيليك في المداواة إلا أن مشتقاته العطرية على الوظيفة الأمينية ذات استخدامات هامة:





Mefenamic حمض ميفيناميك

الاستحصال:



الاستعمال:

مسكنا للألم بالدرجة الأولى ومضادا للالتهاب (متوسط) في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي وفي تسكين ألم عسر الطمث Dysmenorrhea بجرعة ٠.٥-١.٥ غ للبالغين. لا يعطى في حال القرحة والتهابات الأمعاء والمعدة كما ويعطى بحذر في حال قصور الكلية والكبد.

حمض فلوفيناميك Flufenamic

الاستعمال:

مسكنا للألم ومضادا للالتهاب كما هي الحال في استعمال حمض الميفيناميك ويعطى بمقدار (٠.٤-٠.٨) غ في اليوم. ويجب إنقاص المقدار في حال تسبب بإسهال.

حمض نيفلوميك Niflumic acid

SAR: مشابه إيزوستيري للمركب السابق (نواة البيريدين) وفق قوانين grimm في علاقة البنية بالتأثير.

الاستعمال:

مسكن للألم ومضاد للالتهاب في أمراض الروماتيزم في تسكين الآم التشنجات الحشوية ، ٠.٥-١.٥ غ في اليوم

ديكلوفيناك Diclofenae

يصنف على انه مشتق حموض ألكيلية عطرية ونظراً للتشابه البنيوي مع مشتقات حمض الأنترانيليك فإننا أدرجناه مع هذه الزمرة.



يستعمل الملح الصودي والبوتاسي.

الصفات:

مسحوق بلوري ابيض ضارب إلى الأصفر أو الكريمي.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

أدخل الديكلوفيناك في المداواة عام ١٩٧٤ في اليابان، وهوالأكثر استعمالا من بين مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية في العالم .

- يعد أقوى بمرتين من الأندوميتاسين وبـ ٤٥٠ مرة من الأسبيرين كمضادة للالتهاب.

متوبدي

- يعد أقوى بـ ٦مرات من الأندوميتاسين وبـ ٤٠ مرة من الأسبيرين كمسكن للألم.

- يعد أقوى بمرتين من الأندوميتاسين وبـ ٣٥٠ مرة من الأسبيرين كخافض حرارة.

يعد الديكلوفيناك الوحيد من بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الذي يملك ثلاث آليات تأثير ممكنة:

١- يثبط *COX* التي تحول حمض الأراشيدونيك إلى البروستاغلاندينات (أقوى ب٣-١٠٠٠مرة من *NSIADs* الأخرى) مما يؤدي إلى نقص إنتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسانات .

٢- يثبط مسلك الليبوأوكسيجيناز مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج اللوكوترييناتِ *Leukotrienes*، خاصة النمط *B4*.

٣- يثبط تحرر حمض الأراكيدونيك ويحرض إعادة قبطة مما يؤدي إلى إنقاص توافره في الدم.

يرتبط بنسبة عالية مع بروتينات الدم (٩٩.٥%) ،الألبومين على نحو رئيس .

يستعمل الديكلوفيناك الصودي بمقدار ١٠٠-٢٠٠ ملغ في اليوم على جرعات في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي والتهاب الفقار الروماتويدي Ankylosing spondylitis. ولا يعطى للمقروحين ولا للنساء الحوامل ولا للذين لديهم تحسس من الأسبيرين. (تحاميل ومضغوطات ملبسة ومديدة وأمبولات مديدة وهلام Gel). يستعمل الملح البوتاسي بمقدار ١٥٠ ملغ في اليوم.

الأعراض الثانوية: هضمية ،جلدية وعصبية).



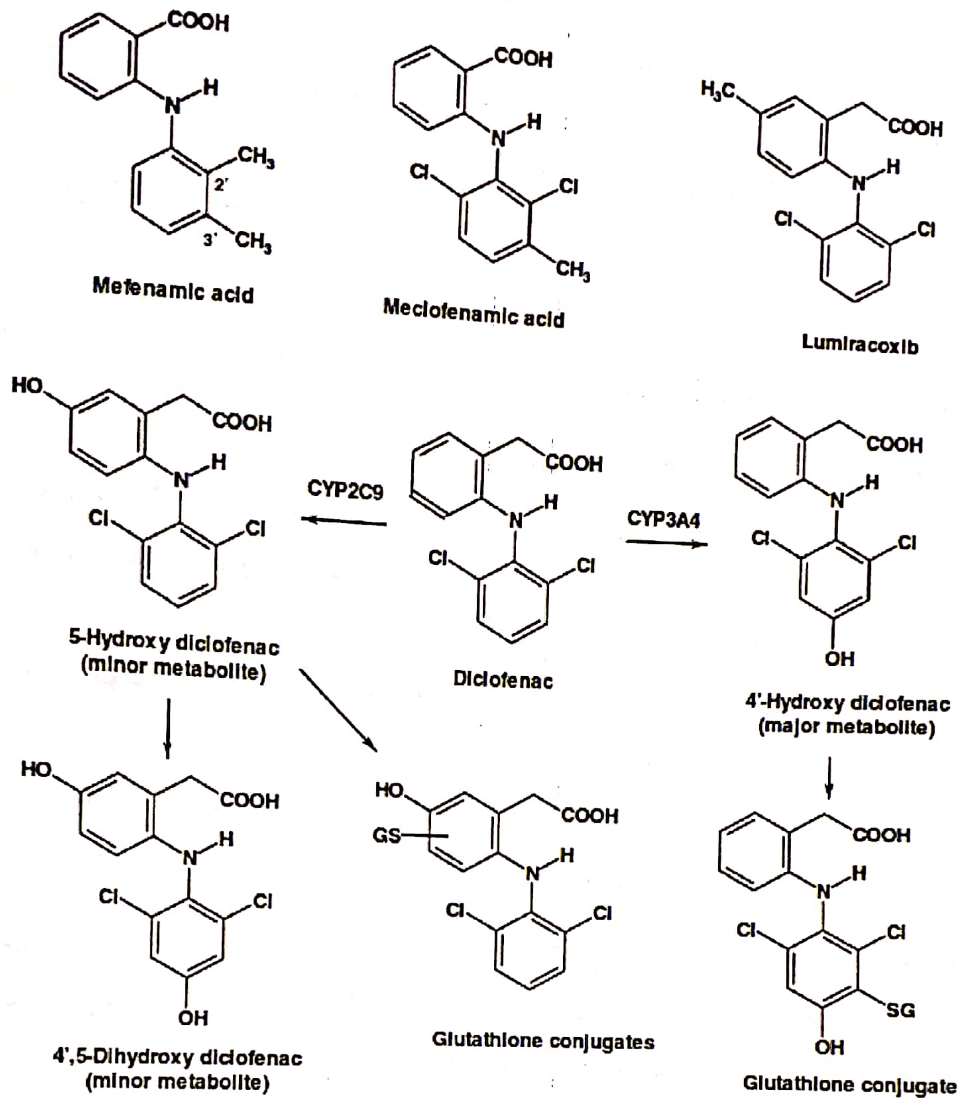
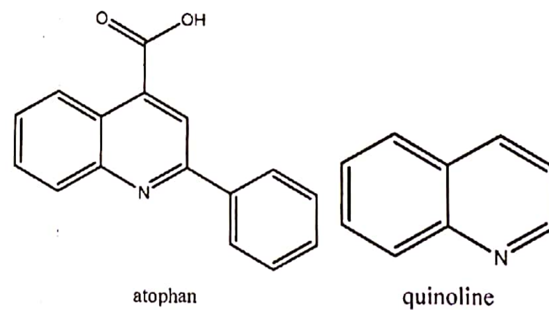


Figure 24.20 • Fenamates and metabolism of diclofenac.

٥ـ مشتقات كينولينية

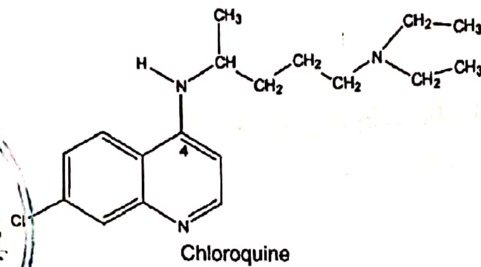


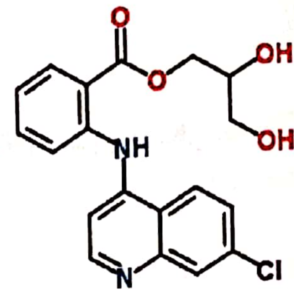
أتوفان : استخدم كمسكن لآلام النقرس والروماتيزم. لم يعد يسوق تجارياً بسبب أعراض عدم التحمل.

كلوروكين: من مضادات الملاريا سيدرس لاحقاً وهو يستخدم في علاج الروماتيزم بمقدار ٠.٢ غ يومياً ومن ثم تخفض الجرعة لاحقاً.

غلافينين : (من مضادات الملاريا المستعملة كمضادات التهاب) ويمكن اعتباره من مشتقات حمض انترانيليكعلى اعتبار نواة الكينولين هي الجزء العطري المتبادل مع الوظيفة الامينية الاولية في بنية حمض الأنترانيليك. يعطى بمقدار ٠.٦ غ يومياً موزعة على جرعات.

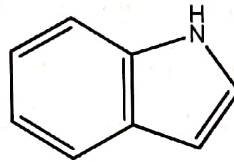






٦- مشتقات أندولية

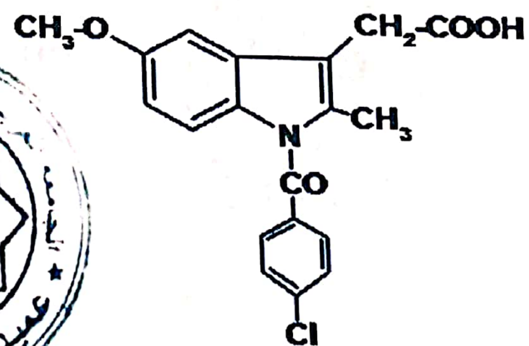
Indolic Derivatives



indol

Indometacine الأندوميتاسين





Indometacine

الوصف:

بلورات عديمة اللون لا ينحل في الماء بل ينحل في المحاليل القلوية.

الذاتية:

مقارنة الطيف المرجعي لطيف ما تحت الاحمر وفوق البنفسجي.

يعطي محلوله الكحولي مع هيدروكسيل أمين في وسط قلوي بوجود كلوريد الحديد لون احمر بنفسجي.

المقايسة:

على اعتباره حمضاً عضوياً يذاب في الأسيتون ومن ثم يقايس بالصود المعاير ويكون المكافئ جزيء و احد.

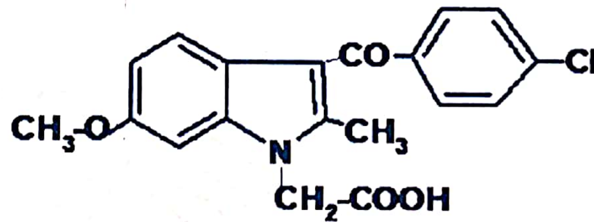
الاستعمال:

مضاد التهاب ومسكن وخافض للحرارة وأقوى من الأسبيرين وفينيل بوتازون. يعاكس تأثيرات PGs في مستوى الأوعية والعضلات الملساء. يستعمل في معالجة أمراض التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن، التهاب الفقار الروماتويدي والفصال العظمي وفي النقرس ويعطى بقدا(٥٠-١٥٠) ملغ يوميا عن طريق الفم أو بشكل تحاميل، أو عن طريق الحقن للملح ثلاثي الهيدرات الصودي ، ونظرا لتأثيره المثبط لتقلص الرحم من خلال تثبيط الاصطناع الحيوي للبروستاغلانديئات فقد يعطى الأندوميتاسين لمنع الولادة المبكرة كاستعمال غير معلن بإشراف الطبيب المعالج.

مشابهات الاندوميتاسين البنيوية: كلوميتاسين، بنزيدامين و سوليندالك.

كلوميتاسين clometacin



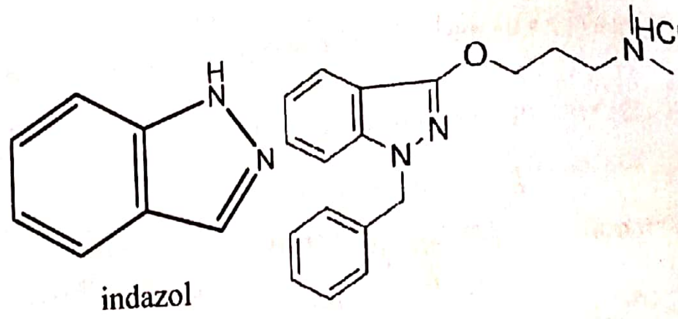


Chlomethacin

من مشابهات الاندوميتاسين البنيويةويمكن اعتبارها بنية مقلوبة او مصاوغ isomer ويعطى بمقدار حتى ٠.٩ غ في اليوم مقسمة على جرعات.

هيدروكلوريد البنزيدامين Benzydamin hydrochloride

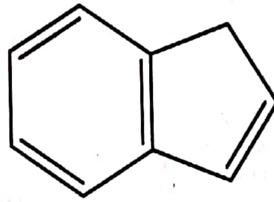
مشتق من نواة الأندازول بدل من نواة الأندول:

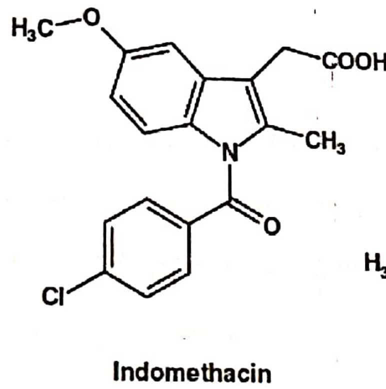


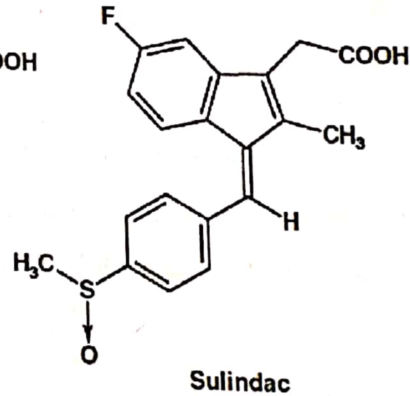
يعطى بمقدار (٥٠-١٥٠) ملغ يومياً، يستعمل أيضا في تسكين الألم الناجم عن الرضوح Traumatismsفي الأنسجة الملساء بشكل مرهم أو كريم أو تحاميل أو غسول فم

سوليندداك sulindac









يحوي نواة الاندين inden وهو من مشابهات الأندول الايزوستيرية. يعد السوليندداك طليعة دواء -pro drug حيث يستقلب إلى مركب يثبط COX بقوة تعادل ثمانية أضعاف الأسبيرين إلا أن قوته المضادة للالتهاب هي نصف قوة الأندوميتاسين. يتمتع السوليندداك بتأثير مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب ،وفي النقرس الروماتيزمي، ويعطى بمقدار(٢٠٠-٤٠٠) ملغ يومياً.

٧-مشتقات حموض ألكيلية آريلية (عطرية)

آ-مشتقات حمض آريل الأسيتيك Arylacetic acid derivatives:

يندرج تحت هذه المجموعة كل من المركبات التالية:...الديكلوفيناك وتولميتين الصوديوم والإيثودولاك والنابوميتون (طليعة دواء prodrug) .

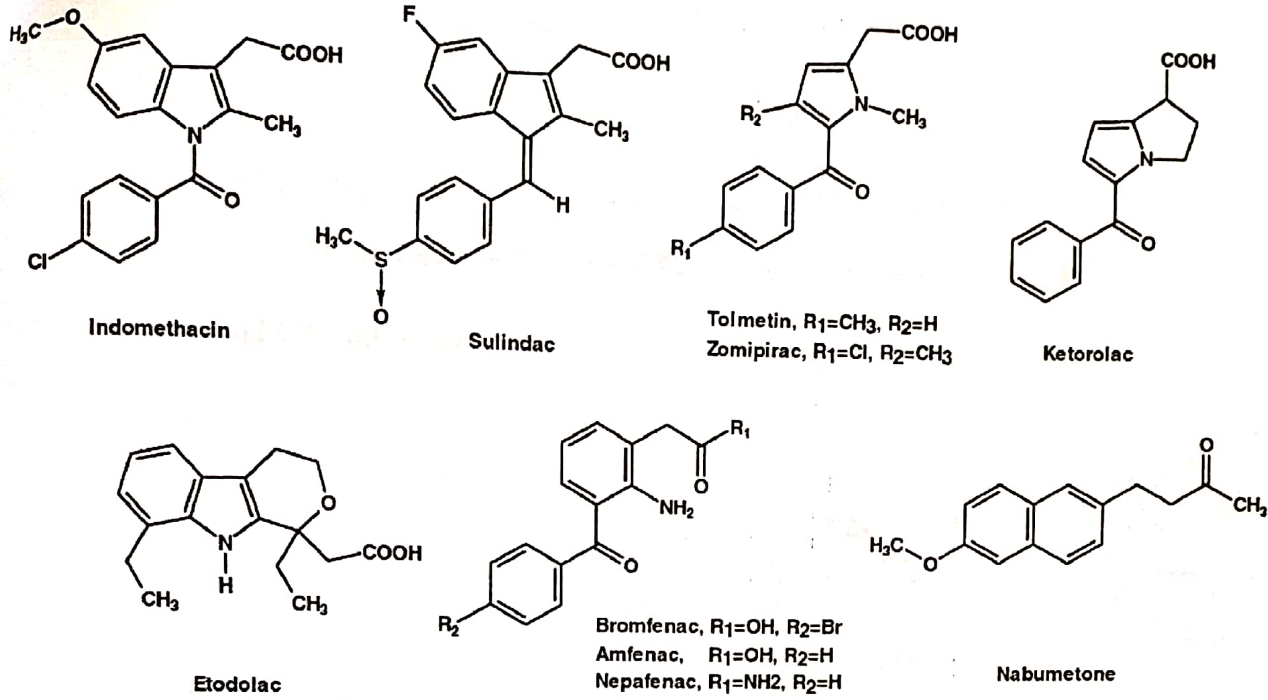


Figure 24.18 • Aryl- and heteroarylacetic acid derivatives.

تولميتين الصوديوم Tolmetin sodium

:SAR

أدخل تولميتين الصوديوم في المداواة عام ١٩٧٦. وهو مشابه ايزوستيري للاندوميتاسين (مجموعة بارا كلور بنزوئيل وبارا كلور تولويل، أيضاً مجموعة بيرول وأندول). تبين أن إضافة ميتيل على الكربون ٤ يزيد الفعالية حيث تم تسويقه تحت اسم zomepirac إلا أنه سحب من المداواة بسبب الصدمة التأقية anaphylactic.

إيتودولاك Etodolae

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يستعمل الشكل الراسمي racemic للإيتودولاك رغم أن المصاوغ المرآتي الميمن (s) يملك فعالية مضادة للالتهاب انتقائية في تثبيط جملة COX لحمض الأراشيدونيك arachidonic acid. فهو أقوى بـ٥٠ مرة من الأسبيرين كمضاد للالتهاب وبـ٣ مرات من السولينداك ولكن فعاليته تعادل ثلث فعالية الأندوميتاسين ويستعمل ومضادا للالتهاب في معالجة الفصال العظمي بمقدار ٨٠٠-١٢٠٠ ملغ يومياً.

النابوميتون Nabumeton

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يندرج ضمن مجموعة مشتقات أريل أسيتيك بالرغم من انه ليس حمضاً إلا أنه يستقلب القسم الأعظم منه إلى المركب الفعال 6MNA (حمض ٦- ميثوكسي نافثيل -٢ أسيتيك) القريب من بنية النابروكسين وذلك مباشرة بعد امتصاصه فيتحول إلى مشتق آريل الأسيتيك .

وهكذا يمثل النابوميتون المثال النموذجي لأسلوب طليعة الدواء في تصميم الدواء ، يعد النابوميتون أقوى بـ ١٣ مرة من الأسبيرين مضادا لالتهاب إنما يملك ثلث فعالية الأندوميتاسين ونصف فعالية الديكلوفيناك ، ورغم فعاليته المنخفضة فتبقى ميزة النابوميتون في كونه قليل التأثير كمهيج للمعدة ويستعمل النابوميتون في معالجة الفصال العظمي والتهاب المفاصل الروماتويدي الحاد والمزمن ، ويعطى بمقدار ١٠٠٠ ملغ كجرعة مفردة مع أو بدون طعام ، ويمكن أن يعطى في الحالات المعندة بمقدار ١٥٠٠- ٢٠٠٠ ملغ في اليوم



ب-مشتقات حمض آريل البروبيونيك

Arylpropionic Acid Derivatives

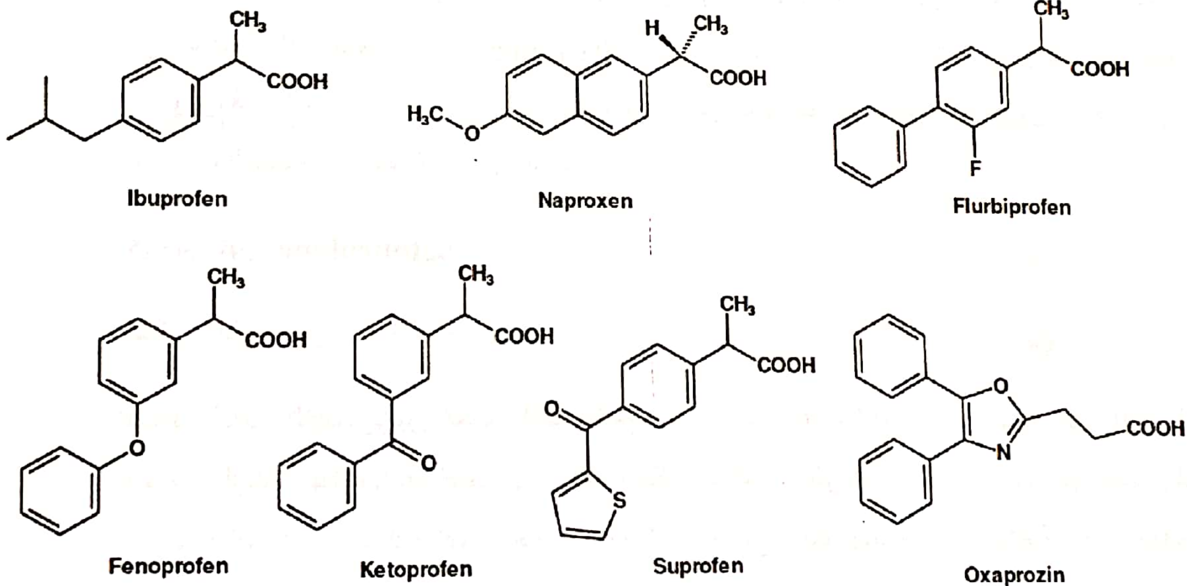


Figure 24.19 ● Aryl- and heteroarylpropionic acids.

علاقة البنية-التأثير:

إن إدخال مجموعة ميتيل على الكربون ألفا في مشتقات أريل أسيتيك يعزز التأثيرات المضادة للالتهاب وينقص التأثيرات الجانبية. تتميز مشتقات أريل بروبيونيك بوجود مركز عدم تناظر والذي تفتقرها مشتقات حمض أريل الأسيتيك، حيث لها تأثيرا هاما في التأثيرات الفارماكولوجية في زجاج المختبر in vitroوفي الأحياء in vivo لهذه الأدوية وبالرغم من تسويق الشكل الراسمي racemic للايبوبروفين فالمصاوغ المرآتي الميمن enantiomer(+)-(s) له يملك فعالية أقوى في زجاج المخبرinvitro ومن المصاوغ المرآتي الميسر enantiomer (-)-(R) (وهذا ليس فقط في الإيبوبروفين إنما في كل مشتقات سلسلة حمض آريل بروبيونيك) والنسبة (S/R) لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين هي قرابة ١٦٠ ، لكن للمصاوغين فاعلية متعادلة في الأحياء وهكذا فأن المصاوغ المرآتي –(S)(+) للايبوبروفين ومعظم مشتقات حمض آريل البروبيونيك ، يملك التهايؤ المطلق (+)-(S) absolute configuration(+)-(s) ويعد المصاوغ المرآتي (+)-(S) للإيبوبروفين الأقوى فعالية من بين مثبطات أنزيم مخلقة البروستاغلاندين.

الصفات الفيزيائية:

ذو رائحة وطعم مميزين. لا ينحل في الماء بل ينحل في الكحول والإيتر . يتخرب بالضوء والهواء.

الاستعمال:

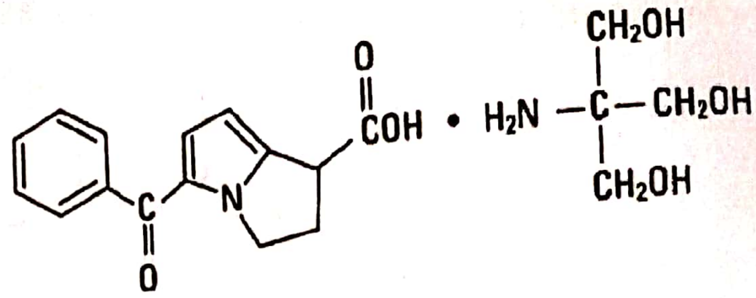
إنه أقل قوة من الأندوميتاسين كمضاد التهاب وأقوى من الأسبيرين ويباع بدون وصفة OTC ، يستعمل في تسكين الآلام القطنية Lumbago وآلام عسر الطمث بجرعة ١.٢-٣.٢ غ يومياً. ولا يعطى الايبوبروفين للمقروحين ولا للحوامل ، ولا يعطى للذين لديهم تحسس خاص للاسبيرين، ويجب مراقبة الكريات الدموية في أثناء الاستعمال المديد.

كيتوبروفين ketoprofene

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

إضافة لتأثير الكيتوبروفين المثبط للاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين، فهو يثبط أيضا الاصطناع الحيوي للوكوتريينات leukotrienes وهجرة الكريات البيض إلى المفاصل الالتهابية، فهو مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب بجرعة ١٠٠-٢٠٠ ملغ يومياً ،يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي ostheoarthritis .

كيتورولاك ketorolae



يستعمل بشكل متحد مع ترومیتامین (٢- امينو -٢ (هيدروكسي ميتيل)-١،٣ بروبان دي أول.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

أدخل الكيتورولاك في المداواة عام ١٩٩٠ مسكنا للألم للاستعمال قصير المدة ولتسكين ألم الحكة العينية ocular itching الناجم عن التهاب الملتحمة التحسسي الفصلي، ويبدي أيضا فعالية مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ويثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين ، استعمل في البداية بشكل أمبولات حقن ثم لاحقا بشكل فموي، وتشبه فعاليته المسكنة للألم تلك التي لمسكنات الألم المركزية إذ تعطي جرعة بمقدار ١٥-٣٠ ملغ من الكيتورولاك تسكينا للألم يعطيه ١٢ملغ من المورفين ولذلك اعتمد دواء بديلا للتسكين التخديري narcotic analgesia. يستعمل بشكل قطرة عينية على ألا تزيد مدة الاستخدام عم ٥ أيام.

فينوبروفين الكالسيوم

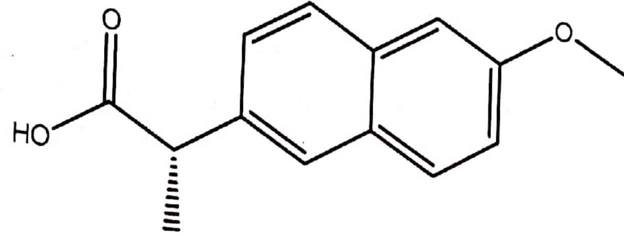
علاقة البنية-التاثير:

إن نقل مجموعة الفينوكسي من الموضع ميتا إلى الموضع أورتو أو بار على حلقة حمض فينيل بروبيونيك يخفض الفعالية على نحو كبير، أما استبدال مجموعة كربونيل بالجسر الأوكسجيني بين الحلقتين العطريتين فيعطى الكيتوبروفين.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يمكن استخدام الملح الصوديو والكلسي ولكن يفضل الأخير لأنه أقل امتصاصاً للرطوبة hygroscopic. يعد الفينوبروفين أقل فعالية كمضاد التهاب من الايبوبروفين أو الأندوميتاسين أو الكيتوبروفين أو النابروكسين، أما كمثبط للاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين فهو أقل فعالية من الأندوميتاسين وأقوى من الأسبيرين ومعادلا للإيبوبروفين ، إضافة إلى أن له أثر في تثبيت أغشية الأجسام الحالة.كما ويكون المصاوغ الميمن الأقوى in vitro.

نابروكسين Naproxen



Naproxen

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يعد النابروكسين أكثر مركبات NSAIDs شعبية، وأن المصاوغ المرآتي الميمن (+)-(s) أقوى من الميسر (-)(R)، أما تأثيره المولد للقرحة المعدية فيقع في المرتبة الثانية حسب التسلسل بين المركبات التالية:

سوليนداك>نابروكسين>أسبيرين>أندوميتاسين>كيتوبروفين وتولميتين ،يستعمل في تسكين آلام انقطاع الطمث(الضهى). يعطى بجرعة ٠.٥-١غ في اليوم (فموياً وتحاميل). لا يعطى للحوامل ولا الأطفال تحت ١٦ سنة.

فلوربيبروفين flurbiprofen

الاستعمال:

يستعمل فمويا في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي الحاد وطويل الأمد بشكل مضغوطات، ويستعمل موضوعيا بشكل قطرة عينية لتثبيط تقبض الحدقة المحرض بـ PGsا ثناء العمل الجراحي في جراحة السّاد cataract.

أوكسابروزين oxaprozin

التركيب:

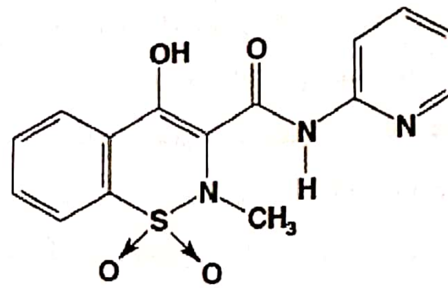
يختلف الأوكسابروزين عن المركبات السابقة بأنه مشتق لحمض البروبيونيك النظامي.

٨- مشتقات الأوكسيكام oxicame

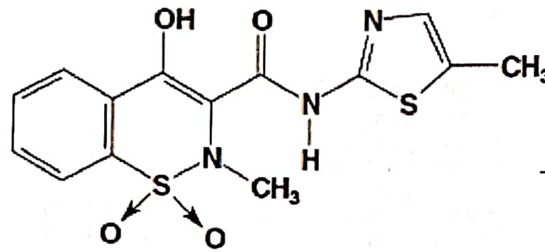
علاقة البنية-التأثير:

اصطلح على تسمية هذا الصنف بالأوكسيكام ويصف سلسلة من مشتقات ٤-هيدروكسيل -١,٢ بنزوثيازين كربوكساميد benzothiazine carboxamides، 4-hydroxy-1,2

بيروكسيكام piroxicam



Piroxicam



Meloxicam

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

إن عمره النصفي البلازمي قرابة ٤٠ ساعة مما يسمح بإعطائه بجرعة مفردة يوميا يستعمل في المعالجة طويلة الأمد للالتهاب المفاصل الروماتويدي ويعطى بمقدار ٢٠ملغ يوميا كجرعة مفردة أو مقسمة على جرعتين.

ميلوكسيكام Meloxicam

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

تم وصفه على أنه مثبط لـ COX-2 ومع ذلك فإن الميلوكسيكام أقل انتقائية من سيليكوكسيب. عمر النصف ١٥ـ ٢٠ سعاة ويعطى بجرعة ٧.٥-١٥ ملغ يومياً.

٩ـمثبطات السيكلوأوكسيجيناز-٢ الانتقائية

Selective Cycloxygenase-2 Inhibitors

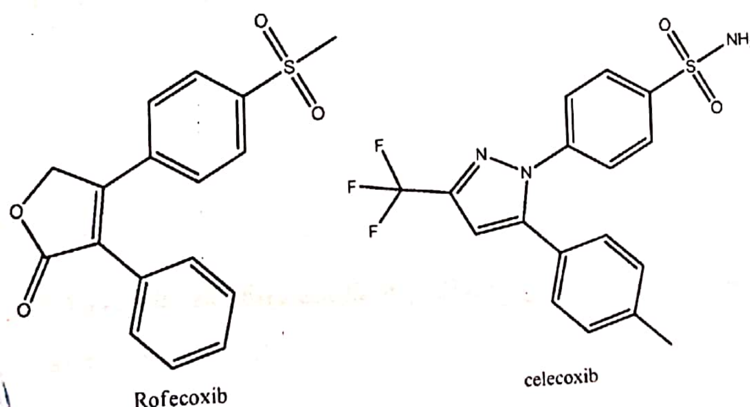
لقد كانت البحوث موجهة للحصول على مضادات التهاب غير ستيروئيدية مضادة للـ COX-2 بشكل انتقائي نظراً لأهمية COX 1 في حماية الجهاز المعدي وتناقص الإرواء perfusion الكلوي المحرض بأدوية NSAIDs الناتج عن التثبيط COX غير الانتقائي بينما تعد الأدوية مثل السيليكوكسيب والرفيكوكسيب والايتودولاك والميلوكسيكام والنوميسوليد مثبطات نوعية للcox-2 ويجب التذكير هنا أنه بعد تسويق هذه الأدوية تجاريا فقد تم سحب (نهاية عام ٢٠٠٤) الروفيكوكسيب من السوق التجاري من قبل الشركة الصانعة وألغي استعماله نظرا للتأثيرات الثانوية التي يسببها.

TABLE 24.1 Comparison of Relative Risk of NSAID-Induced Gastrointestinal Complication

Drug	Trade Name	Dosing Range (Total Daily Dose)	Relative Risk for GI complication	COX-2/COX-1 Selectivity Ratio
Not on NSAIDs or Aspirin			1.0	—
Celecoxib	Celebrex	100–200 mg BID[a] (200–400 mg)	—	0.7
Meloxicam	Mobic	7.5–15 mg daily	—	0.37
Ibuprofen	Advil, Motrin	200–600 mg TID[b] (0.6–1.8 g)	2.9 (1.7–5.0)	0.9
Sulindac	Clinoril	150–200 mg BID (300–600 mg)	2.9 (1.5–5.6)	29 (on active sulfide)
Aspirin	—	325–650 mg QID[c] (1.3–2.6 g)	3.1 (2.0–4.8)	>100
Naproxen	Aleve, Naprosyn	125–500 mg BID (0.5–1.0 g)	3.1 (1.7–5.9)	3.0
Diclofenac	Voltaren	25–50 mg TID (75–150 mg)	3.9 (2.3–6.5)	0.5
Ketoprofen	Orudis	50–100 mg TID (150–300 mg)	5.4 (2.6–11.3)	61
Indomethacin	Indocin	25–50 mg TID (75–150 mg)	6.3 (3.3–12.2)	80
Piroxicam	Feldene	10–20 mg daily	18.0 (8.2–39.6)	3.3

[a]BID, bis in die (twice a day).
[b]TID, ter in die (3 times a day).
[c]QID, quater in die (4 times a day).

celecoxib السيليكوكسيب





يستعمل سيليكوكسيب بمقدار ١٠٠-٢٠٠ ملغ فموياً

Rofecoxib الروفيكوكسيب

استعمل في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي، ولتسكين الم عسر الطمث وقد أوقفت الشركة الدوائية التي أنتجته استعماله في نهاية عام ٢٠٠٤ نظرا للآثار الجانبية التي سببها خلال استعماله مدة ٥ سنوات

فالديكوكسيب Valdecoxib

يعطى بمقدار ١٠ملغ يوميا في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي وبمقدار ٤٠ملغ يوميا في تسكين ألم عسر الطمث.

أدوية النقرس وفرط حمض البول في الدم

Medications of gout and hyperuricemia agents

التصنيف:

تصنف الأدوية المستعملة في معالجة النقرس بحسب فصيلتين رئيسيتين:

الأولى: تشمل الأدوية المستعملة في معالجة النوبات الحادة للنقرس مثل الكولشيسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية .

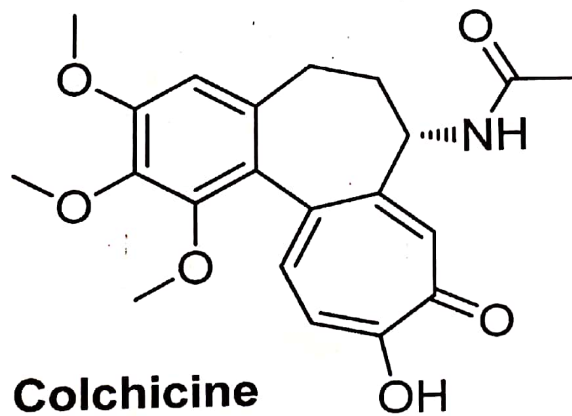
الثانية: تشمل الأدوية التي تؤدي إلى إنقاص تركيز حمض اليوريك في الدم أو خافضات حمض اليوريك في الدم يمكن أن تقسم مركبات الفصيلة الثانية حسب آلية تأثيرها إلى ثلاث مجموعات هي:



- مثبطات الاصطناع الحيوي لحمض اليوريك Uric acid.
- حالات حمض اليوريك Uricolytics.
- طارحات حمض اليوريك Uricosurics أو مدراته.

آ-أدوية النوبة الحادة للنقرس

الكولشيسين colchicines



هو عبارة عن قلويد يستحصل عليه من عقار colchicines autumnal

الاستعمال:

يستعمل الكولشيسين مضادا لألم النوبة الحادة للنقرس الذي يعود إلى التفاعل الالتهابي والذي تسببه بلورات الاورات Urate في المفاصل.

يعطى في بداية العلاج بمقدار (١) ملغ عن طريق الفم ثم ينقص المقدار إلى (٠.٥) ملغ كل ٢-٣ ساعة حتى يزول الألم أو ظهور الأعراض المعدية المعوية(غثيان،قيء،ألم بطني،إسهال) أن المقدار الكلي من الكولشيسين المستعمل في النوبة الحادة للنقرس هو بحدود (٣-٦) ملغ، ويجب أن لا تستمر مدة تناوله أكثر من (٣) أيام

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs



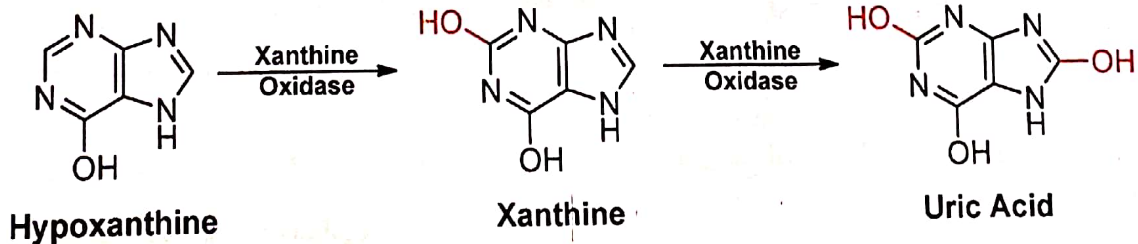
الفينيل بوتازون والكيتوبروفين أقل سرعة في تسكين الألم من الأندوميتاسين.

ب- خافضات تركيز حمض اليوريك في الدم (اليوريكميا)

Allopurinol ألloبورينول

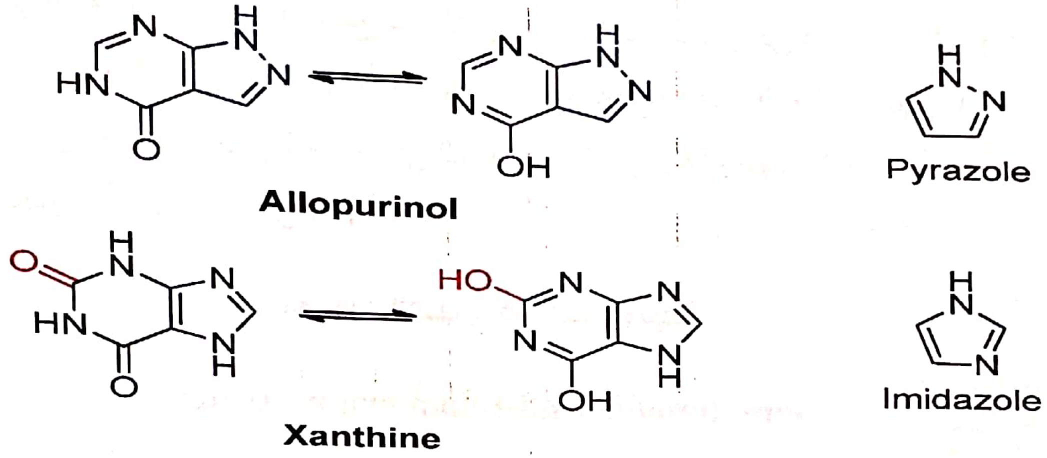
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يقوم الألوبورينول بتثبيط إنزيم كسانتين أوكسيداز الذي يقوم بأكسدة كسانتين وهيبوكسانتين إلى حمض اليوريك، مما يؤدي إلى تخفيف الاصطناع الحيوي الداخلي لحمض اليوريك أو منعه. أي أن محتوى الجسم من مشتقات البورين Purine قد توزع إلى ثلاثة مركبات: الكسانتين، الهيبوكسانتين وحمض اليوريك :يستعمل الأللوبورينول في معالجة النقرس المزمن وارتفاع تركيز حمض اليوريك في الدم.

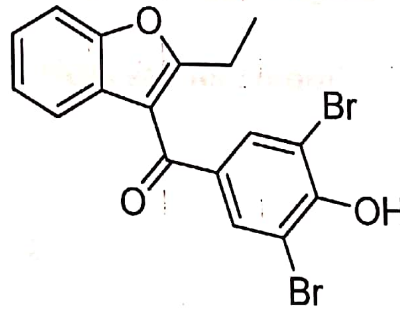


يعطى الألوبورينول بمقدار (٢٠٠-٦٠٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم.

يعد من إيزوستيرات كسانتين Xanthine حيث تم استبدال نواة بيرازول في كزانتين بنواة إيميدازول .



Benzbromarone بنزبرمارون



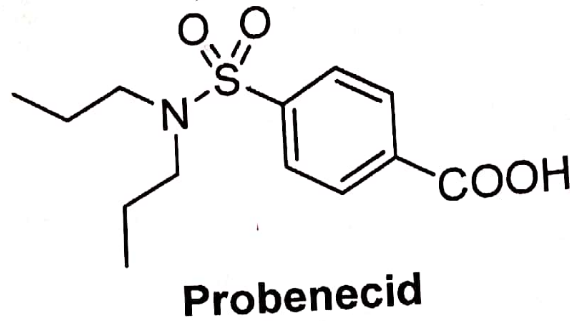
Benzbromarone

يعد البنزبروماورن من طارحات حمض اليوريك أو مدراته التي تنقص تركيزه في الدم وذلك بآلية تثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي .

يستعمل في حالة النقرس المزمن وفرط تركيز حمض اليوريك في الدم ،وكذلك يستعمل مع المدرات المشتقة من الثيازيد التي ترفع تركيز حمض اليوريك في الدم، يعطى بمقدار(١٠٠-٣٠٠)ملغ في اليوم.

يجب استعماله بحذر في حالة القصور الكلوي، ولا يستعمل مع الساليسلات بالوقت نفسه لأن هذه الأخيرة تمنع تأثيره الدوائي.

Probenecid بروبينيسيد



Probenecid

الاستعمال:

يعد البروبينيسيد من مدرات حمض اليوريك عن طريق تثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي،يستعمل في معالجة النقرس المزمن وفي المشاركة مع المدرات البولية السولفاميدية الأخرى. يمكن أن يستعمل أيضا بالمشاركة مع البنيسيلينات من أجل إطالة مدة تأثيره.

Sulfin Pyrazone السولفين بيرازون

ورد ذكره سابقاً

المرجع: الكيمياء الصيدلية ٢ تأليف الدكتور عادل نوفل منشورات جامعة دمشق كلية الصيدلة

- wilson and gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry 12th 2011
- British pharmacopoeia
- USP
- An introduction to medicinal chemistry patrick 2009
- Synthesis of Essential Drugs 2006, *Vardanyan and V.J. Hruby*
- *UMD*

•الكيمياء الصيدلية ١ منشورات جامعة دمشق ٢٠١٢/٢٠١١ د. فيصل الجندي ، د. سامر حيدر

•*الكيمياء الصيدلية ٢ منشورات جامعة دمشق ٢٠٠٩/٢٠٠٨ د. عادل نوفل*